

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Abteilung Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. S. Massberg

Der Zusammenhang der mittels Computational Fluid
Dynamics berechneten endothelialen Wandschubspannung
und der Verteilung und Zusammensetzung der koronaren
atherosklerotischen Plaques in vivo

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Ahmad Jaber
aus
Aqaba
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Johannes Rieber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Schober Prof. Dr. Michael Weis Prof. Dr. Haus-Christoph Becker
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Holger Hetterich
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung	10.07.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die koronare Atherosklerose.....	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Die Entstehung der Atherosklerose	1
1.1.3	Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Atherosklerose.....	4
1.2	Die endotheliale Wandschubspannung	4
1.2.1	Einleitung und Definition	4
1.2.2	Die Mechanotransduktion der endothelialen Wandschubspannung	5
1.2.3	Der Effekt der niedrigen endothelialen Wandschubspannung auf die Genexpression	5
1.3	Computational Fluid Dynamics	7
1.3.1	Definition	7
1.3.2	Mathematischer und physikalischer Hintergrund	7
1.3.3	Anwendungsbereiche	8
1.4	Kardiale Computer Tomographie Angiographie	9
1.5	Intravaskulärer Ultraschall und Radiofrequenz-Analyse	10
1.6	Zielsetzung und Fragestellung	11
2	Material und Methoden.....	12
2.1	Studienmodel.....	12
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3	Bildgebung	13
2.3.1	Kardiale CTA.....	13
2.3.2	Koronarangiographie	14
2.3.3	Intravaskulärer Ultraschall.....	15
2.4	Computational Fluid Dynamics	17
2.4.1	Die Berechnung der endothelialen Wandschubspannung	17
2.4.2	Mesh-Generierung	17
2.4.3	Gambit und T-Grid	19
2.4.4	Fluent	21
2.5	Korrelation zwischen den 3D-Modellen und den IVUS-Daten	25
2.6	IVUS Messungen	27

2.7	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Patienten.....	29
3.1.1	Patientenanzahl	29
3.1.2	Patientencharakteristika	30
3.2	Durchführbarkeit der Untersuchungen.....	31
3.2.1	Kardiale CTA.....	31
3.2.2	Koronarangiographie und IVUS	31
3.2.3	Segmentierung	31
3.2.4	Mesh-Generierung	34
3.2.5	Flusssimulation	35
3.2.6	Darstellung des Quartils und Korrelation mit dem IVUS.....	35
3.3	Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaqueverteilung.....	36
3.3.1	Endotheliale Wandschubspannung	36
3.3.2	Endotheliale Wandschubspannung und Intima-Media-Komplex-Dicke	36
3.3.3	Endotheliale Wandschubspannung und das Vorkommen von Plaque.....	38
3.4	Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaqueszusammensetzung.....	40
3.4.1	Plaqueszusammensetzung	40
3.4.2	Plaqueszusammensetzung in den jeweiligen Quartilen.....	43
4	Diskussion.....	58
4.1	Durchführbarkeit der Untersuchungen.....	58
4.1.1	Erstellung eines 3D-Modells	58
4.1.2	Flusssimulation	59
4.2	Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaqueverteilung.....	61
4.3	Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaqueszusammensetzung.....	62
4.4	Limitationen	64
5	Zusammenfassung.....	66
6	Ausblick	67
7	Tabellenverzeichnis	68
8	Abbildungsverzeichnis.....	69
9	Abkürzungsverzeichnis	71

10	Literaturverzeichnis	73
11	Eidesstattliche Versicherung.....	81

1 Einleitung

1.1 Die koronare Atherosklerose

1.1.1 Definition

Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) definiert Atherosklerose als eine variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden (griech. „athyre“: Fettbrei), komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media der Arterien⁽¹⁾.

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der Intima, die mit ihrem Fortschreiten die Media miteinbezieht. Im intravaskulären Ultraschall (IVUS) wird die Atherosklerose als Verdickung des Intima-Media-Komplexes (IMK) der arteriellen Gefäße definiert. Der Begriff „Atherosklerose“ wurde erstmals von Marchand im Jahre 1933 eingeführt⁽²⁾. Damals wurde der Begriff zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der fettigen Degeneration und der Verkalkung der großen und mittleren Gefäße verwendet⁽²⁾.

1.1.2 Die Entstehung der Atherosklerose

1.1.2.1 Aufbau der Gefäßwand

Die Gefäßwand besteht aus der Intima, Media und der Adventitia. Die Atherosklerose entsteht in der Intima und Media. Zu der Intima gehören die Endothelzellen und eine Schicht aus Proteoglykanen. Die Lamina elastica interna, die die Intima von der Media abgrenzt, wird zu der Media gezählt. Die Media besteht hauptsächlich aus mehreren Schichten aus glatten, zirkulär verlaufenden Muskelzellen. Die Adventitia besteht aus Fibroblasten, elastischen Fasern und Kollagenfasern. Abbildung 1 zeigt ein mikroskopisches Bild eines Gefäßes in zwei unterschiedlichen Färbungen.

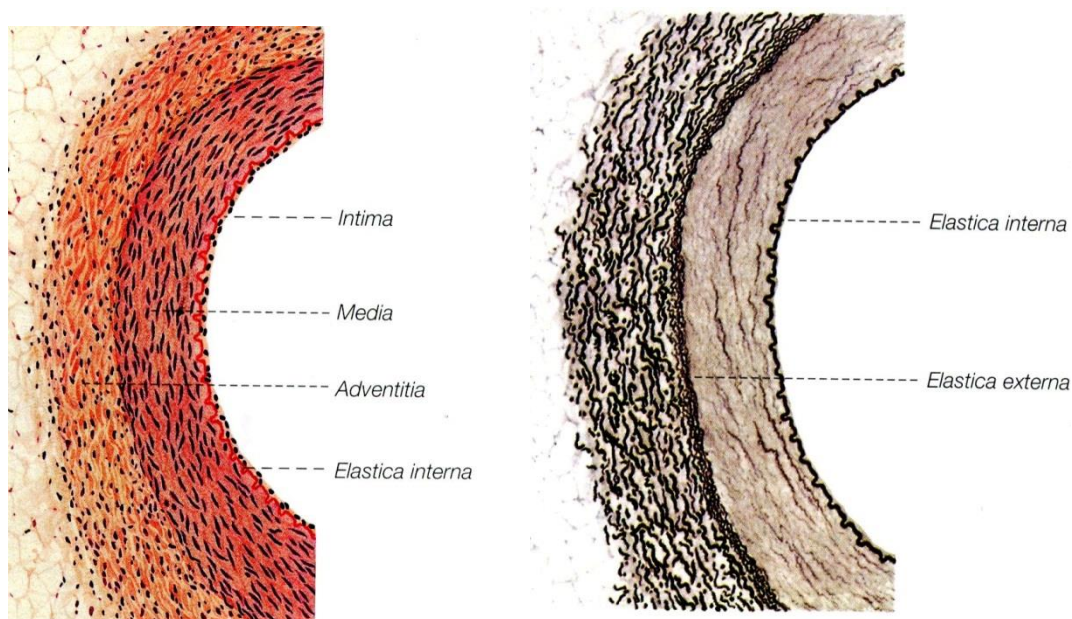


Abbildung 1: Mikroskopisches Bild einer Arterie (65fache Vergrößerung). Links in Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Man erkennt die drei Schichten sowie die Lamina elastica interna. Rechts in Resorcin-Fuchsin-Färbung. In dieser Färbung werden die elastischen Fasern hervorgehoben⁽³⁾.

1.1.2.2 Vorstufen der Atherosklerose

Die Vorstufen der Atherosklerose werden nach Stary et al. in drei Typen eingeteilt. Typ I enthält kleine punktförmige Ansammlungen von Lipiden und Typ II zusätzlich eine Verschmelzung dieser punktförmigen Ansammlungen in der befallenen Intima. In beiden Vorstufen findet man Makrophagen, Schaumzellen und Mastzellen, wobei die Anzahl und Größe dieser Zellen in Typ II-Läsionen größer ist als in Typ I. Auch findet man eine geringe Anzahl an glatten Muskelzellen, insbesondere in Typ II Läsionen. Diese Vorstufen entwickeln sich bereits im Säuglings- und Kindesalter. Eine reine Verdickung der Intima ohne Lipideinlagerung wird nicht als Vorstufe der Atherosklerose gesehen, sondern als physiologische Reaktion der Intima auf z.B. physikalische Reize⁽⁴⁾ (Abbildung 2).

Typ II-Läsionen werden in „progression prone“ (Typ IIa) und „progression resistant“ (Typ IIb) Läsionen unterteilt. Typ IIa-Läsionen kommen gehäuft in Bereichen vor, in denen sich Atherosklerose bildet, z.B. in Bereichen, in denen eine niedrige endotheliale Wandschubspannung herrscht⁽⁵⁻⁷⁾.

Typ III-Läsionen stellen ein Stadium dar, in dem vermehrt Lipide gefunden werden, die zum Teil die interzellulär gelegene Proteoglykanschicht ersetzen. Man findet mehr glatte Muskelzellen mit intrazellulären Lipidansammlungen⁽⁴⁾.

1.1.2.3 Fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen

Die fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen werden in drei weitere Typen unterteilt. Typ IV-Läsionen stellen ein Fortschreiten von Typ III-Läsionen dar, bei denen sich durch vermehrte Einlagerung von Lipiden ein Lipidkern gebildet hat. Dieser Kern kann im histologischen Präparat mit dem bloßen Auge sichtbar sein⁽⁸⁾.

Bildet sich in Typ IV-Läsionen vermehrt fibröses Bindegewebe, werden diese dann als Typ V-Läsionen klassifiziert. Diese werden in drei Subtypen unterteilt. In Typ Va-Läsionen bildet sich das fibröse Bindegewebe ohne Kalzifikationen, in Typ Vb-Läsionen sind diese Kalzifikationen vorhanden. Enthält eine Läsion keinen bzw. einen sehr kleinen Lipidkern, wird sie als Typ Vc-Läsion klassifiziert⁽⁸⁾.

Reißt die oberste Schicht einer atherosklerotischen Läsion ein, bzw. bildet sich ein intramurales Hämatom oder Thrombose, wird diese Läsion als Typ VI eingestuft. Typ-VI-Läsionen können sich auch aus Vorstufen (z.B. Typ II-Läsionen) bilden⁽⁸⁾.

In Abbildung 2 ist eine schematische Darstellung der verschiedenen Typen der Atherosklerose zu sehen. Es handelt sich um einen Querschnitt aus sechs unterschiedlichen Rami interventrikulares anteriores (RIVA) an der gleichen Stelle.

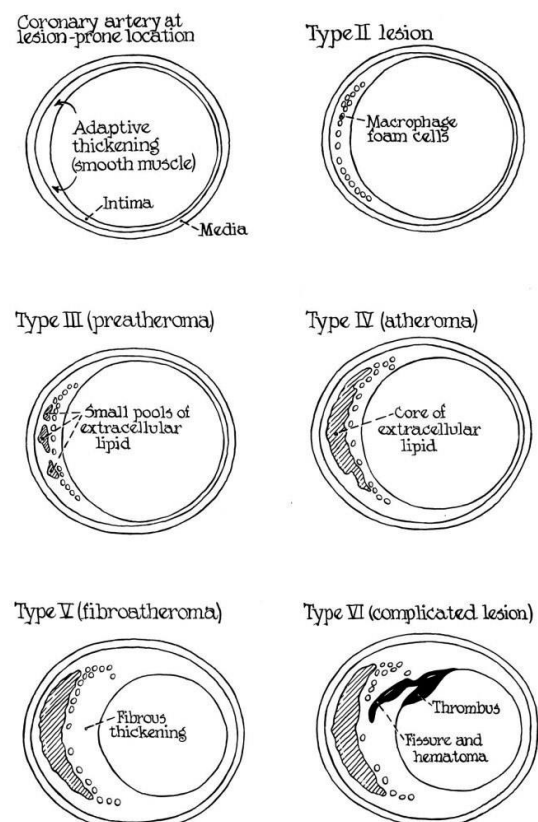


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Querschnitts einer RIVA in unterschiedlichen Stadien der Atherosklerose⁽⁸⁾

1.1.3 Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Atherosklerose

Zu den Risikofaktoren der Atherosklerose gehören u.a. die arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Adipositas und genetische Faktoren. All diese Faktoren wirken auf das gesamte Gefäßbett. Es ist jedoch bekannt, dass die atherosklerotischen Plaques an bestimmten Prädilektionsstellen im Gefäßbett gehäuft vorkommen⁽⁶⁾. Dies deutet darauf hin, dass es lokale Risikofaktoren gibt, die die Entstehung der Atherosklerose in bestimmten Bereichen begünstigen. Zu diesen lokalen Risikofaktoren gehören auch physikalische Kräfte, die durch das fließende Blut auf das Endothel wirken. Zu diesen Kräften zählt die endotheliale Wandschubspannung.

1.2 Die endotheliale Wandschubspannung

1.2.1 Einleitung und Definition

Caro et al. veröffentlichten im Jahre 1969 eine Arbeit, in der sie die endotheliale Wandschubspannung als lokalen Risikofaktor in Verbindung mit der Entstehung der Atherosklerose brachten⁽⁹⁾. In den folgenden Jahren wurden mehrere Studien veröffentlicht, die aus Autopsie-basierten 3D-Modellen mittels Computational Fluid Dynamics (CFD) die endotheliale Wandschubspannung berechneten. Als Modelle wurden Koronararterien, Karotisbifurkationen und die distale abdominelle Aorten benutzt. Es zeigte sich, dass in Bereichen, in denen eine niedrige endotheliale Wandschubspannung herrscht, vermehrt atherosklerotische Plaques in den Autopsiepräparaten, aus denen die 3D-Modelle geformt wurden, gefunden wurden⁽¹⁰⁻¹²⁾. Darauf folgten in-vivo Studien, in denen die 3D-Modelle mittels bildgebender Verfahren erstellt wurden. Die Plaqueverteilung wurde, z.B. in den Koronararterien, mittels IVUS detektiert. Diese Studien bestätigten die Bedeutung der niedrigen endothelialen Wandschubspannung für die Entstehung der Atherosklerose⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Die endotheliale Wandschubspannung ist definiert als die tangentielle Kraft, die durch die Reibung des vorbeifließenden Blutes am Endothel der Gefäße entsteht und hat die Einheit Kraft/Fläche (N/m^2 oder Pa). Die Schubspannung (τ) leitet sich von der Viskosität (μ) und somit der Zusammensetzung des Blutes, dem Gradienten der

Blutflussgeschwindigkeit zwischen den zwei virtuellen Schichten (dv/dr) und dem Radius des Gefäßes (R) ab.

$$[\tau = 4\mu(dv/dr)/\pi R^3]^{(16)}$$

1.2.2 Die Mechanotransduktion der endothelialen Wandschubspannung

Die Endothelzellen interagieren mit den hämodynamischen Kräften über sogenannte Mechanorezeptoren⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Die Aktivierung der Mechanorezeptoren kann über verschiedene intrazelluläre Transduktionswege zu einer Hoch- bzw. Herunterregulierung verschiedener Gene führen, welche antiatherogen bzw. proatherogen wirken⁽²⁰⁾. Zu den Mechanorezeptoren zählen u.a. Ionenkanäle, G-Protein gekoppelte Kanäle und das Zytoskelett (Abbildung 3).

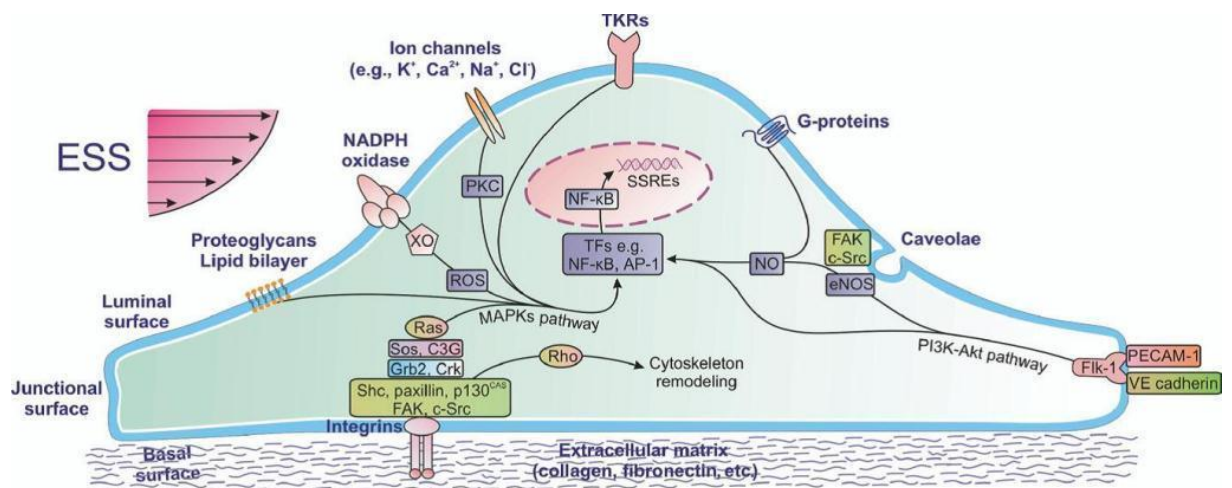


Abbildung 3: Verschiedene Wege der Mechanotransduktion⁽²⁰⁾

1.2.3 Der Effekt der niedrigen endothelialen Wandschubspannung auf die Genexpression

1.2.3.1 Stickstoffmonoxid und Endothelin-1 Bildung

Die niedrige endotheliale Wandschubspannung bewirkt durch Mechanorezeptoren u.a. eine Herunterregulierung des endothelialen stickstoffmonoxidbildenden (eNOS)

Gens⁽²¹⁾, das die Bildung des lokal wirkenden Vasodilatators Stickstoffmonoxid (NO) reguliert.

Des Weiteren bewirkt es die Hochregulierung der Translation des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1 (ET-1)⁽²²⁾. Dieses führt zu einer erhöhten Atherogenität in Bereichen, die einer niedrigen endothelialen Wandschubspannung ausgesetzt sind⁽²⁰⁾.

1.2.3.2 Low-Density-Lipoprotein

Das „sterol regulatory elements binding protein“ (SREBP) reguliert die intrazelluläre Homöostase des Cholesterins. Es wirkt als Transkriptionsfaktor für die Bildung von u.a. low density Lipoprotein (LDL)-Rezeptoren und der HMG-CoA-Reduktase, was zu einem erhöhten intrazellulären Cholesterinspiegel führt^(23;24). Die niedrige endotheliale Wandschubspannung führt zu einer Aktivierung des SREBP-Gens in den Endothelzellen. Daraus resultiert eine erhöhte Akkumulation von LDL in der Gefäßwand⁽²⁰⁾.

1.2.3.3 Inflammation

Die Inflammation ist ein wichtiger Faktor für die Progression der Atherosklerose. Die Leukozyten haften an spezifischen Rezeptoren, die auf den Endothelzellen exprimiert werden und gelangen durch die Diapedese in den IMK. Die Makrophagen phagozytieren das oxydierte LDL und werden bei Übersättigung als Schaumzellen bezeichnet. Das vermehrte Vorkommen von Schaumzellen ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression der Atherosklerose⁽²⁵⁾.

Die niedrige endotheliale Wandschubspannung begünstigt durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nekrosefaktor- κ B (NF- κ B) die Diapedese der Monozyten in den IMK, was die Bildung von Schaumzellen begünstigt⁽²⁰⁾.

1.2.3.4 Erhöhung der Thrombogenität

Prostacyclin und eNOS gehören zu den antithrombotischen Faktoren^(26;27). Die Produktion dieser Faktoren wird durch die niedrige endotheliale Wandschubspannung herunterreguliert, was zu einer erhöhten Thrombogenität in diesen Bereichen führt⁽²⁰⁾.

1.3 Computational Fluid Dynamics

1.3.1 Definition

Computational Fluid Dynamics ist eine numerische und algorithmische Methode, die das Strömungsverhalten von Systemen und Prozessen simuliert, die aus Flüssigkeiten oder Gasen bestehen. Des Weiteren ist es möglich, das Verhalten von Hitzeausbreitung, Massentransfer und chemischen Reaktionen zu simulieren⁽²⁸⁾.

Mit Hilfe von leistungsstarken Computern wird die Simulation, z.B. der Fluss einer Flüssigkeit, in einer vorgeschriebenen Geometrie durchgeführt und das Ergebnis visualisiert.

1.3.2 Mathematischer und physikalischer Hintergrund

Zur Beschreibung der Strömungen können verschiedene mathematische Verfahren, wie die Navier-Stokes-Gleichungen, die Euler-Gleichung oder die Lattice-Boltzmann-Gleichung angewandt werden. Die Euler-Gleichung ist eine vereinfachte Gleichung und berücksichtigt keine Reibung zwischen den Flüssigkeitsschichten. Dies bedeutet, dass man bei Anwendung der Euler-Gleichung von einer idealen Flüssigkeit ausgeht und die Viskosität vernachlässigt wird. Der wesentliche Teil der Euler Gleichung für inkompressible Flüssigkeiten ist der Impulssatz⁽²⁹⁾.

Bei Anwendung der Navier-Stokes-Gleichungen wird die innere Viskosität des Mediums berücksichtigt. Die Navier-Stokes-Gleichungen berücksichtigen des Weiteren das Massenerhaltungsgesetz sowie das Energieerhaltungsgesetz. Die Navier-Stokes-Gleichungen beschreiben den Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit, dem Druck, der Temperatur und der Densität eines sich bewegenden flüssigen Mediums⁽³⁰⁾.

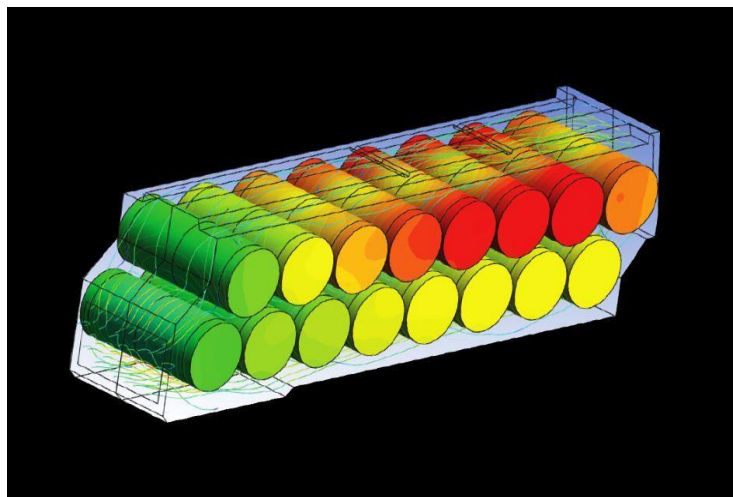
Die Lattice-Boltzmann-Gleichung ist eine Alternative zu den Navier-Stokes-Gleichungen. Mit der Lattice-Boltzmann-Gleichung können Partikel in einem separaten Kristallgitternetz simuliert werden, in dem die Kollisionen mittels Erhaltung des Massenerhaltungsgesetzes und des Energieerhaltungsgesetzes gelöst werden. Dies bedeutet, dass sich diese Gleichung mit den mikroskopischen Elementen (Partikel und nicht Moleküle) auseinandersetzt und damit das makroskopische Verhalten errechnet wird⁽³¹⁾.

1.3.3 Anwendungsbereiche

Der Hauptanwendungsbereich der CFD liegt im Ingenieurwesen. Im Bereich der Fahrzeugentwicklung wird CFD z.B. zur Optimierung der Aerodynamik benutzt. Aus dieser Optimierung resultiert eine Verringerung des Luftwiderstandes, was z.B. zu einer Senkung des Kraftstoffverbrauchs führt⁽³²⁾.

Im Bereich der Batterieentwicklung zur Energieversorgung der elektrisch betriebenen Kraftfahrzeuge wird die CFD zur Simulation der Hitzeentstehung und -ausbreitung benutzt (Abbildung 4). Aus dem Ergebnis der Simulation können verbesserte Kühlsysteme entwickelt werden, was zu einer deutlichen Verbesserung der Batteriekühlung führt. Daraus resultiert eine Optimierung der Energieversorgung der Elektromotoren⁽³³⁾.

Abbildung 4: Flusssimulation der Luftzirkulation innerhalb eines 16-Zell Batteriemoduls. Farblich abgebildet ist die Temperaturdifferenz innerhalb des Moduls⁽⁴⁴⁾.



In der medizinischen Forschung kann die CFD z.B. zur Simulation eines Blutflusses in Gefäßen eingesetzt werden, um lokale Kräfte, wie z.B. die endotheliale Wandschubspannung, zu berechnen^(20;34-38). Ein anderes Einsatzgebiet in der Medizin ist z.B. die Simulation der Dynamik und Deposition von inhalativen Partikeln in humanen Lungen zur Einschätzung der Effekte der Lungengeometrie, Partikelcharakteristika und der Atmungsparameter⁽³⁹⁾.

Zur Simulation benötigt man ein möglichst genaues dreidimensionales Modell (3D-Modell) der Blutgefäße, welche beispielsweise aus Daten der kardialen Computertomographie-Angiographie (CTA) generiert werden können.

Der in-vivo Goldstandard zur Untersuchung der Plaquemorphologie, der Plaquezusammensetzung und des Wandaufbaus der Gefäße ist der IVUS und die Radiofrequenzanalyse⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

1.4 Kardiale Computer Tomographie Angiographie

1.4.1.1 Definition

Die kardiale CTA ist ein nicht-invasives, risikoarmes Verfahren, welches u.a. zur Detektion von koronaren Stenosierungen eingesetzt wird. Des Weiteren können die koronaren Bypässe dargestellt und beurteilt werden.

Während der Elektrokardiographie (EKG) -gegateten Untersuchung wird ein Röntgenkontrastmittel intravenös (i.v.) für die Darstellung appliziert und zudem werden axiale Schichten akquiriert. Moderne Nachverarbeitungssoftware erlaubt heute eine multidimensionale Darstellung in Form von multiplanaren Reformationen, „maximum intensity projections“, 3D Abbildungen und die Segmentierung von z.B. Gefäßen und Hohlräumen⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

1.4.1.2 Technische Herausforderung

Das Herz ist ein sich bewegendes Organ mit einer Frequenz von ca. 60 Schlägen pro Minute in Ruhe. Um die Koronararterien mit einer guten Auflösung darstellen zu können, müssen die Artefakte, die durch die Eigenbewegung des Herzes sowie der Atmung bedingt sind, auf ein Minimum reduziert werden. Dies gelingt durch die hohe zeitliche Auflösung moderner Mehrschicht-CTs, der EKG-gegateten Registrierung, und der Akquisition während einer Atemanhaltephase.

1.4.1.3 Bedeutung in der kardiologischen Praxis

Die kardiale CTA ist eine gute Untersuchungsmethode zur Detektion der koronaren Makroangiopathie^(47;48). Bei korrekter Indikationsstellung kann die Zahl der notwendigen invasiven Koronarangiographien gesenkt werden⁽⁴⁸⁾. Sie erlaubt eine Aussage über die Gesamtmortalität. Eine unauffällige kardiale CTA hat einen hohen negativ prädiktiven Wert und geht mit einer erniedrigten Gesamtmortalität einher⁽⁴⁹⁾.

1.5 Intravaskulärer Ultraschall und Radiofrequenz-Analyse

Der IVUS ist ein invasives, Katheter-gestütztes Verfahren, bei dem man einen Ultraschalltransducer im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung in die Koronararterien einführt.

Mit Hilfe des Ultraschalls wird ein Graustufenbild mit einer axialen Auflösung von ca. 80 μm und einer lateralen Auflösung von ca. 200 bis 250 μm generiert^(50;51). Das Bild wird mit 8-Bit (256 Graustufen) dargestellt. Dies ermöglicht die Grenzen von Lumen, IMK, sowie Adventitia zu unterscheiden. Dementsprechend ist es möglich, den Wandaufbau darzustellen, was die Identifikation von Plaques ermöglicht (Abbildung 5)⁽⁵²⁾.

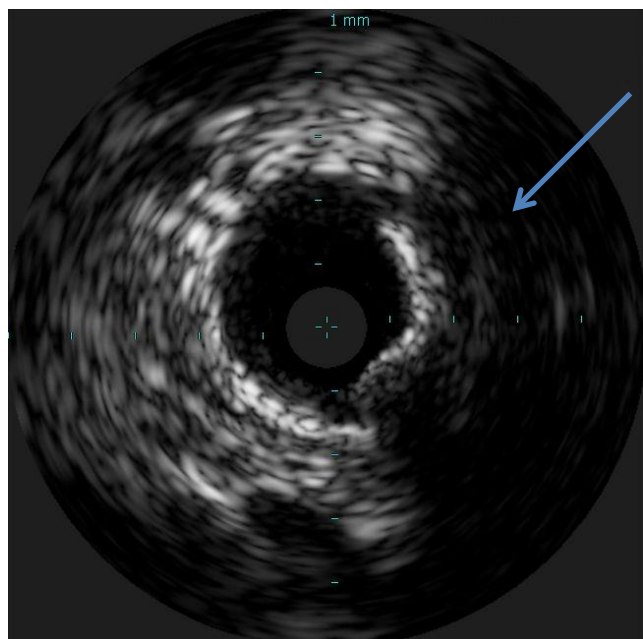


Abbildung 5: IVUS-Bild aus einem proximalen RIVA. Zu sehen ist eine kalzifizierende Plaque in der rechten Hälfte des Gefäßes (blauer Pfeil) mit dorsaler Schallauslöschung.

Die Radiofrequenzanalyse ist eine gute Methode zur Beurteilung der Gewebeeigenschaften der Gefäßwand. Aus den reflektierten Ultraschallwellen kann mittels der Radiofrequenzanalyse die Plaquekomposition und Plaquemorphologie errechnet werden. Man unterscheidet zwischen fibrösen, fibrös-lipiden, nekrotischen und kalzifizierenden Plaquekomponenten. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Radiofrequenzanalyse eine gute in-vivo Methode ist, um eine Aussage über die Plaquekomposition zu treffen⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Diese Arbeit befasst sich mit einer der wichtigsten lokalen Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Atherosklerose. Im Speziellen sollen folgende Fragestellungen adressiert werden:

- Durchführbarkeit und Limitationen von Flusssimulationen mittels Computational Fluid Dynamics basierend auf 3D-Modellen der Koronararterien, die mittels Computertomographie-Angiographie gewonnenen werden
- Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Verteilungsmuster der koronaren Atherosklerose und der lokalen endothelialen Wandschubspannung
- Einfluss der endothelialen Wandschubspannung auf die Zusammensetzung koronarer Plaques

2 Material und Methoden

2.1 Studienmodel

Diese Doktorarbeit ist Teil einer monozentrischen, retrospektiven, nicht randomisierten Studie ohne Kontrollgruppe, die im Zeitraum von 2006 bis 2010 durchgeführt worden ist. Die Doktorarbeit wurde am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Poliklinik - Campus Innenstadt, durchgeführt. Die Studie wurde unter Beachtung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Ein gültiges Votum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München lag vor. Alle Patienten stimmten der Verwendung Ihrer Daten im Rahmen der Studie schriftlich zu.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden insgesamt 14 Patienten mit intermediärer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer relevanten koronaren Herzkrankheit (KHK) in diese Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde zur weiteren Diagnostik gemäß der Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) eine CTA durchgeführt⁽⁵³⁾. Die Indikation einer invasiven Koronarangiographie wurde auf Basis der CTA-Ergebnisse gestellt, wenn eine relevante Stenosierung in mindestens einem Segment nicht ausgeschlossen werden konnte. Im Rahmen der Koronarangiographie wurde ein IVUS der erkrankten Gefäße durchgeführt. Einschluss- und Ausschlusskriterien zeigt Tabelle 1.

Patienten, die einen koronaren Bypass hatten, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen, da das koronare Blutflussverhältnis, d.h. die Blutvolumina bzw. Blutflussgeschwindigkeit, die durch den Bypass und das native Gefäß strömen, nicht zu bestimmen waren. Dies ist für die Flusssimulation jedoch zwingend erforderlich.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vorliegen einer kardialen CTA	Zeitlicher Abstand zwischen kardialer CTA und IVUS von mehr als 6 Monaten
Vorliegen einer invasiven Koronarangiographie	Z.n. Stentimplantation des zu untersuchenden Gefäßes
Vorliegen eines IVUS	Z.n. Bypass Operation
Vorliegen einer Einverständniserklärung	Schwere koronare Dreigefäßerkrankung
Alter über 18 Jahre	Stenose über 50% des zu untersuchenden Gefäßes
	Kontraindikation für eine der Untersuchungen

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Bildgebung

2.3.1 Kardiale CTA

Die kardiale CTA wurde mit einem Dual-Source-CT (Somatom Definition, Siemens AG, Healthcare Sector, Forchheim) durchgeführt. Die Untersuchung wurde mit einer Kollimation von 64x0,6 mm, einer räumlichen Auflösung von 0,75x0,4x0,4 mm, sowie mit einer zeitlichen Auflösung von 83 ms durchgeführt. Der Röhrenstrom betrug 120 kV, die Röhrenspannung betrug 580 mAs.

Das Kontrastmittel Iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Deutschland) wurde an das Körpergewicht (KG) des Patienten adaptiert. Es erfolgte die Gabe von 1,25 ml/kg KG. Die mittlere Kontrastmittelmenge betrug ca. 100 ml. Das Kontrastmittel, gefolgt von 30 ml NaCl 0,9%, wurde kontinuierlich in eine periphere Armvene (in der Regel Vena cubitalis dexter) mit einer konstanten Geschwindigkeit von 5 ml/s injiziert. Die durchschnittliche Injektionsdauer betrug 20 s. Es folgte ein Bolustracking in der Aorta ascendens. Nach Erreichen eines Schwellenwertes von 140 Hounsfield-Einheiten (HE) erfolgte nach 5s eine automatische, EKG-gegate Datenakquisition. Die Datenakquisition wurde während einer Atemanhaltephase in 8-9 s durchgeführt. Vor Durchführung der Untersuchung erhielten die Patienten bei einer Herzfrequenz über

80/min 5-10 mg Metoprolol intravenös. Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung zwei Hübe Nitroglycerin sublingual zur Vermeidung von Koronarspasmen während der Untersuchung.

Aus den gewonnenen Datensätzen wurden Rekonstruktionen des gesamten Herzzyklus in 20%-Schritten des R-R-Intervalls mit einem Weichteilkernel (B25f) und einer Schichtdicke von 1 mm sowie einem Inkrement von 0,5 mm rekonstruiert.

Die gewonnenen Datensätze wurden zur Generierung eines 3D-Modells des Koronarbaums - wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben - verwendet.

2.3.2 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie wurde an einer digitalen, monoplanen Röntgenanlage vom Typ Philips Integris (Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Nach steriler Abdeckung erfolgte eine lokale Infiltrationsanästhesie der Punktionsstelle. Darauf folgte die Punktion der Arteria femoralis communis in Seldinger-Judkins-Technik⁽⁵⁴⁾. Nach erfolgreicher Punktion wurde die Punktionskanüle entfernt und eine 6 French (F) bzw. 8 F Schleuse eingeführt. In Abhängigkeit der partiellen Thromboplastinzeit wurde den Patienten zur Gerinnungshemmung Heparin verabreicht. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde der Führungskatheter, nach sorgfältiger Entlüftung aller Systeme mittels Aspiration von Blut und Spülung des Katheters mit 0,9% Kochsalzlösung, zu den Koronarostien vorgeschoben. Es folgte eine intrakoronare Injektion von 0,25 mg Nitroglycerin zur maximalen Weitstellung der Koronargefäße. Zur Darstellung der Koronargefäße wurde das Röntgenkontrastmittel Iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Deutschland) benutzt. Die Koronararterien wurden in verschiedenen standardisierten Angulationen dargestellt um eine optimale verkürzungs- und überlagerungsfreie Darstellung der Gefäße zu erhalten.

Sofern indiziert, wurde im Rahmen der Untersuchung ein IVUS von einem oder mehreren Gefäße durchgeführt (Abschnitt 2.3.3).

2.3.3 Intravaskulärer Ultraschall

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurde der IVUS mit dem Volcano S5 Gerät (Volcano Corp., Rancho Cordova, USA) durchgeführt (Abbildung 6). Neben der herkömmlichen Darstellung eines Graustufenbildes der Gefäßwand kann die virtuelle Histologie (VH™) mit Hilfe der während der Untersuchung aufgenommenen Radiofrequenzdaten errechnet und farbkodiert dargestellt werden. Dies ermöglicht die Charakterisierung des Gefäßwandaufbaus in fibröse, fibrös-lipide, nekrotische und kalzifizierende Bestandteile⁽⁵⁵⁾.



Abbildung 6: Volcano S5

Als IVUS-Sonde wurde der Eagle Eye Gold® Katheter (Volcano Corp., Rancho Cordova, USA) verwendet (Abbildung 7).

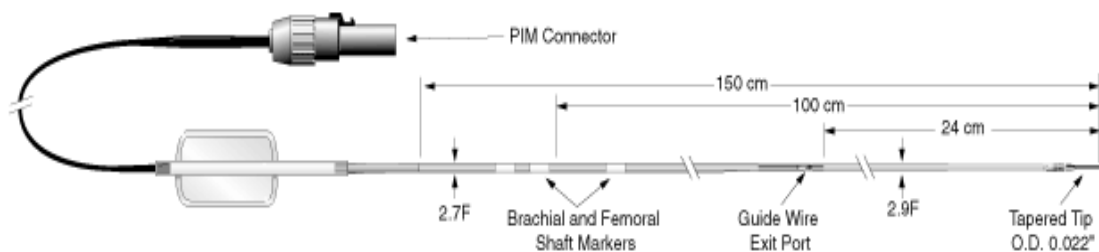


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Eagle Eye Gold Katheters

Der Eagle Eye Gold® Katheter besitzt ein zylindrisches Ultraschallwandler-Array-System mit einem max. Durchmesser von 3,5 F. Das Ultraschallwandler-Array-System besteht aus 64 zirkulär angeordneten Piezokristallen, die die Schallenergie in das umliegende Gewebe abstrahlen und das reflektierte Echo erfassen. Aus den vom Echo gelieferten Informationen werden die Graustufenbilder erzeugt⁽⁵⁶⁾. Die max. benutzbare Länge des Katheters beträgt 150 cm, der max. Schaft-Durchmesser beträgt 2,9 F. Das Ultraschallwandler-Array-System hat eine mittlere Frequenz von 20 MHz. Daraus

resultiert eine Eindringtiefe von 8 mm (Bild-Diameter 16 mm). Die axiale Auflösung dieses Katheters beträgt 80 μm , die laterale 200 μm . Die dynamische Breite misst 68 dB. Zur besseren Positionskontrolle befindet sich am distalen Ende des Katheters eine röntgendichte Markierung. Die Transducer-to-tip Distanz beträgt 10,5 mm. Der Katheter liegt stationär im Gefäß, was im Gegensatz zu den mechanisch rotierenden Systemen zu keinen mechanisch bedingten Bildartefakten (NURD = non-uniform rotation distortion) führt. Das Ringartefakt kann durch eine im Gerät integrierte Software automatisch entfernt werden. Durch entfernen des Ringartefakt kann das dem Katheter direkt anliegende Gewebe besser beurteilt werden.

Innerhalb eines liegenden Führungskatheters mit einem Durchmesser von mindestens 6 F wurde die IVUS-Sonde über einen intrakoronaren Führungsdraht (max. Durchmesser 0,36 mm) in das zu untersuchende Gefäß eingeführt. Nach Positionierung der Sonde erfolgte eine Positionskontrolle der röntgendichten Sondenspitze (Abbildung 8, linker Teil des Bildes). Bei korrekter Lage erfolgte die Entfernung des Ringartefaktes. Der Rückzug erfolgte mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s mittels eines automatisierenden Rückzuggerätes (RS 100, Volcano Corp., Rancho Cordova, USA). Es wurden 30 Bilder pro Sekunde aufgenommen. Am Ende der Untersuchung erfolgte eine erneute Positionskontrolle der Sondenspitze (Abbildung 8, rechter Teil des Bildes). Bei bestehender Indikation erfolgte nun eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), ggf. mit Stentimplantation. Nach erfolgter PTCA kann ein erneuter IVUS zur Kontrolle des Ergebnisses der PTCA erfolgen.

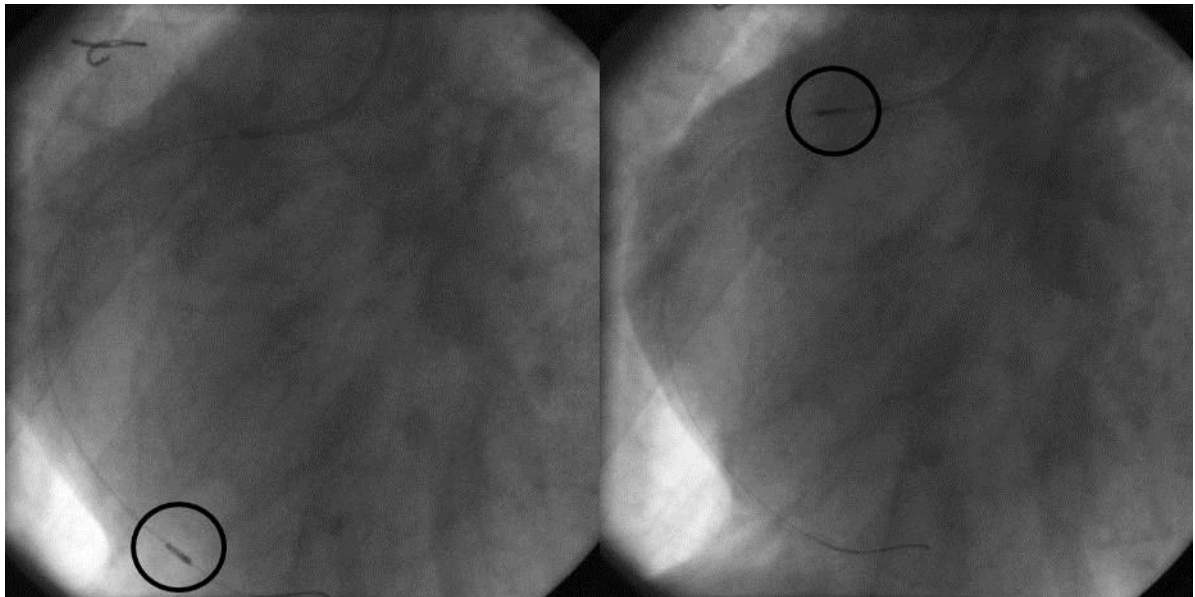


Abbildung 8: Positionskontrolle der eingeführten IVUS-Sonde (Eagle Eye Gold Katheter) in einer rechten Koronararterie (RCA). Im linken Teil des Bildes liegt die Sonde distal, im rechten Teil proximal im Gefäß. Der schwarze Kreis markiert jeweils die Sondenspitze.

2.4 Computational Fluid Dynamics

2.4.1 Die Berechnung der endothelialen Wandschubspannung

Die endotheliale Wandschubspannung kann in-vivo nicht direkt gemessen werden. Zur Berechnung der endothelialen Wandschubspannung benötigt man ein genaues 3D-Modell der Gefäßgeometrie. Dieses 3D-Modell kann aus CTA-Datensätzen gewonnen werden. In diesen 3D-Modellen wird mittels CFD ein Blutfluss simuliert. Aus dem Ergebnis der Simulation ist es möglich, verschiedene Flussparameter und -kräfte zu berechnen, u.a. auch die endotheliale Wandschubspannung.

2.4.2 Mesh-Generierung

Zur Generierung eines 3D-Modells der Koronararterien aus den kardialen CTA-Datensätzen wurde das Programm Coronary CFD Prototype 080722 (Siemens Medical Solutions, Forchheim) benutzt. Das Programm extrahiert semiautomatisch aus der kardialen CTA die mit Kontrastmittel gefüllten Lumen der Koronararterien und überlagert die Oberfläche mit einem Gitternetz aus kleinen Dreiecken. Durch manuelle

Änderung des Schwellenwerts kann das Ergebnis der Segmentierung optimiert werden. Das 3D-Modell wurde als STL-Datei exportiert (Abbildung 9).

Die exportierte STL-Datei wurde in eine frei erhältliche Software (MeshLab V1.11) importiert. Mittels der Software wurde das Zielgefäß von den nicht zu untersuchenden Abschnitten separiert. Je nach Qualität des Modells wurden die Irregularitäten der Gefäßoberfläche geglättet und die Artefakte bzw. die falsch segmentierten Gefäßabschnitte entfernt (Abbildung 10). Das 3D-Modell wurde abschließend als STL-Datei gespeichert.

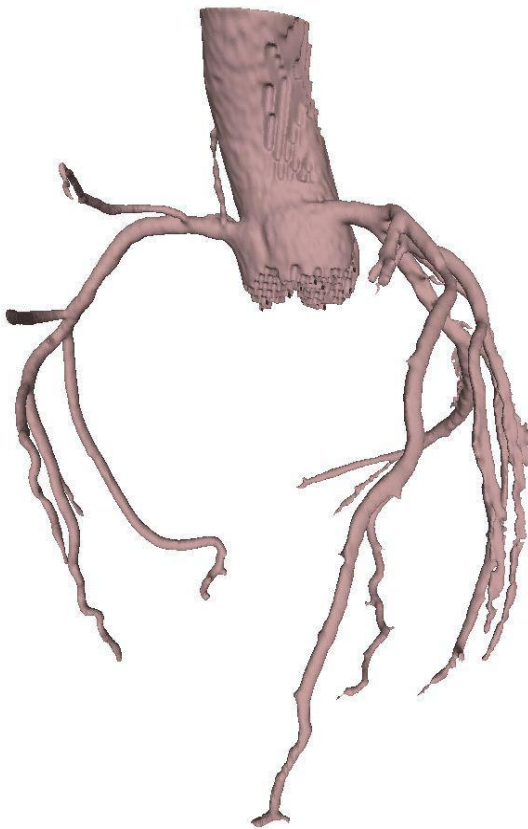


Abbildung 9: 3D-Modell eines Koronarbaums, das aus einem CTA-Datensatz extrahiert worden ist.

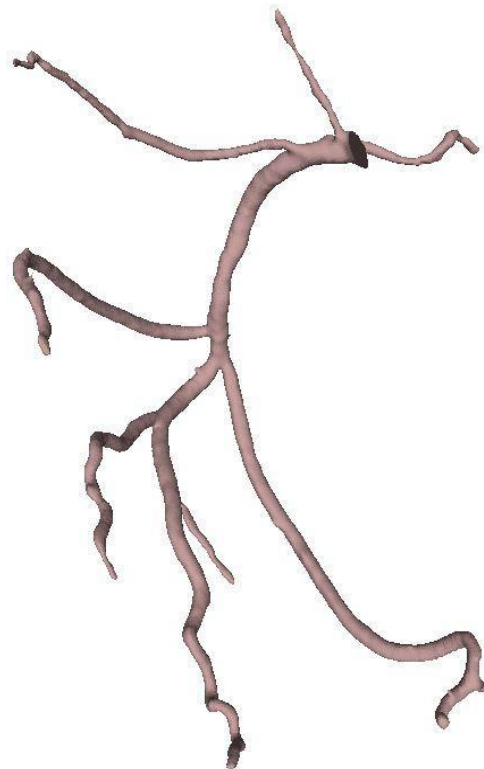


Abbildung 10: Zugeschnittene RCA aus dem Koronarbaum von Abbildung 9

2.4.3 Gambit und T-Grid

Das zugeschnittene 3D-Modell des Gefäßes wurde in das kommerziell erhältliche Softwarepaket Gambit (Gambit 2.4.6, Ansys Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) eingelesen. Gambit ist ein Programm, das für die Generierung von feinen Gitternetzen eingesetzt wird.

Als erstes wurde das zugeschnittene Gefäßmodell als STL-Datei eingelesen und auf Plausibilität überprüft. Hier war zu beachten, dass das 3D-Modell lediglich aus einem „Face“, d.h. einer Oberfläche bestand. Danach wurde das 3D-Modell mit einem feineren triangulären Oberflächennetz versehen.

Nun wurden die Enden des Gefäßes glatt abgeschnitten, um an den Enden der Gefäße ein feines Gitternetz fehlerfrei generieren zu können. Dazu wurde das Gefäßmodell aus Gambit exportiert und in das Programm T-Grid (T-Grid 5.0.6, Ansys Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) eingelesen. In T-Grid wurden die Enden des Gefäßes, d.h. das Ostium und alle Gefäßabgänge kurz nach der Abzweigung abgeschnitten. Hier war es wichtig, die Enden glatt und waagrecht zur Gefäßwand abzuschneiden. Das Manövrieren mit der Schnittebene war zeitintensiv, da es sich um ein 3D-Modell handelte und die Schnittebene von allen Blickebenen nachjustiert werden musste, um einen waagerechten Schnitt zu erhalten. Dieser Schritt war wichtig, um das Generieren eines feinen Gitternetzes an den Gefäßenden möglich zu machen. Auch für die Erstellung eines „boundary layer“ war dieser Schritt von großer Bedeutung. Die abgetrennten Abschnitte wurden danach gelöscht. Das Gefäßmodell wurde als Mesh-Datei (Dateiendung .msh) exportiert und wieder in Gambit eingelesen.

In Gambit wurde das alte Gitternetz gelöscht und ein neues Gitternetz mit einer „curvature size function“ erstellt. Die „curvature size function“ prüft die Verhältnisse im Bereich von Ecken und Oberflächen und berechnet automatisch das Volumen bzw. die Größe der eingesetzten Gitternetzbestandteile. Um diese Funktion einsetzen zu können, wurde die minimale bzw. maximale Größe der Gitternetzbestandteile, die Wachstumsrate der nebeneinander angereihten Gitternetzbestandteile und die Angulation zwischen den Gitternetzbestandteilen definiert.

Für die Erstellung der „curvature size function“ wurden folgende Parameter benutzt:

- Angel (Max. Winkel zwischen zwei benachbarten Zellen) 10°

- Growth rate (Wachstumsrate, maximale Größenänderung zwischen benachbarten Zellen) 1,2
- Max. size (maximale Zellgröße) 0,1
- Min. size (minimale Zellgröße) 0,01

Das Gefäßmodell bestand zu diesem Zeitpunkt lediglich aus einer Oberfläche. Um aus dem Oberflächennetz ein Volumen generieren zu können, wurden die unterschiedlichen Oberflächen zusammengefügt. Hierzu wurden die Gefäßwand, das Ostium sowie die einzelnen Gefäßabzweigungen zusammengefügt und als ein Volumen definiert.

Das entstandene Volumen wurde mit aus Tetraeder bestehenden Elementen vernetzt. Der Bereich direkt an der Gefäßwand ist von großer Bedeutung, da hier die tangentialen Kräfte, die durch das vorbeifließende Blut entstehen, auf die Endothelzellen wirken. Dementsprechend muss hier ein sehr feines Gitternetz erstellt werden. Dazu wurde ein „boundary layer“ (Grenzschicht) aus kleinen Quadern erstellt, wobei die Schichten in Richtung Volumen mit einer vordefinierten Wachstumsrate größer wurden.

Für die Erstellung des „boundary layer“ wurden folgende Parameter benutzt:

- First row (Größe der ersten Reihe) 0,1
- Growth rate (Wachstumsrate, maximale Größenänderung zwischen benachbarten Zellen) 1,2
- Rows (Anzahl der Reihen) 3

Für die Mesh-Generierung des Volumens wurden folgende Parameter benutzt:

- Angle (Max. Winkel zwischen zwei benachbarten Zellen) 10°
- Growth rate (Wachstumsrate, maximale Größenänderung zwischen benachbarten Zellen) 1,2
- Max. size (maximale Zellgröße) 0,2
- Elements (geometrische Struktur) Tet/Hybrid

Bei der Erstellung des endgültigen Gitternetzes für das Volumen in Gambit waren einige Versuche notwendig, um eine fehlerfreies Gitternetz erstellen zu können. Zum Teil mussten die Gefäßenden in T-Grid etwas weiter oder näher am Hauptgefäß abgeschnitten werden oder der Winkel der Schnittebene zum abzuschneidenden Seitenast verändert werden. Bei zwei Gefäßen mussten die Parameter für die Erstellung des „boundary layer“ feiner eingestellt werden.

Nach Generierung der Grenzschicht und Vernetzung des restlichen Volumens mit Tetraedern wurden nun die physikalischen Eigenschaften der Gefäßenden definiert. Das Ostium wurde als Einlass und alle anderen Abzweigungen als Auslass definiert. Das entstandene 3D-Gefäßmodell wurde für die Flusssimulation als Mesh-Datei exportiert (Abbildung 11).

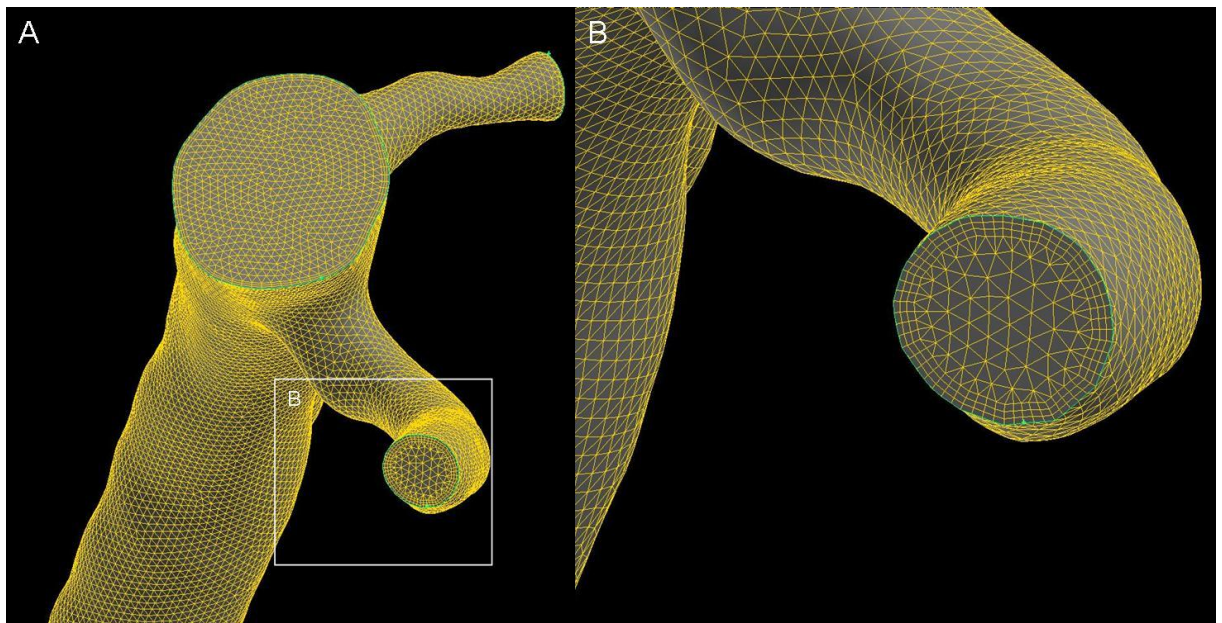


Abbildung 11: 3D-Gefäßmodell einer RCA (Abbildung 10). Teil A zeigt das Ostium (Einlass) der RCA mit zwei Gefäßabzweigungen. Teil B zeigt die Vergrößerung eines Teilausschnitts einer Gefäßabzweigung aus Teil A. In Teil B sieht man die aus drei Reihen bestehende Grenzschicht und das mit Tetraedern vernetzte Volumen.

2.4.4 Fluent

Das aus Gambit exportierte 3D-Gefäßmodell wurde in das Programm Fluent (Fluent 6.3.26, Ansys Inc., Canonsburg, Pennsylvania, USA) eingelesen. Fluent ist ein Programm, das zur Lösung von Flusssimulationen in vordefinierten Modellen benutzt wird. Das Programm findet hauptsächlich im Ingenieurwesen Anwendung^(28;33).

Nach dem Einlesen wurde das 3D-Modell auf Plausibilität geprüft. Nachdem das 3D-Modell fehlerfrei war, fand eine Skalierung des Modells in Millimeter statt.

Die Flussgleichungen wurden für jedes Element einzeln gelöst. Eine hohe Anzahl an Elementen führt somit zu einer langen Dauer der Berechnungen bzw. benötigt eine hohe Rechenleistung. Das aus Gambit exportierte 3D-Modell bestand aus Tetraedern. Zur Reduzierung der Anzahl dieser Elemente wurden in Fluent alle Tetraeder in Polyeder umgewandelt. Dies führte zu einer enormen Einsparung der Anzahl der Elemente (ca. um den Faktor 10) und dementsprechend der Anzahl der einzelnen Rechenzyklen.

Nun wurden die einzelnen Eigenschaften für das zu simulierende Fluid eingegeben. Zur Vereinfachung der Simulation sowie zur Minimierung der Rechenleistung wurde von einem stetigen Fluss am Ostium ausgegangen. Pulsatile Flusssimulationen beanspruchen ein Vielfaches der Rechenkapazität. Des Weiteren wurde Blut als newtonische Flüssigkeit definiert, d.h. es wurde von einer laminaren Strömung des Blutes sowie von einer konstanten Blutviskosität und -dichte ausgegangen. Von einer laminaren Strömung des Blutes kann ausgegangen werden, da in den nicht hochgradig verengten Koronararterien eine niedrige Reynoldszahl herrscht, die den kritischen Bereich (>2000) nicht überschreitet⁽²⁰⁾.

Für die Simulation wurden folgende Parameter benutzt:

- Solver Model (Flüssigkeitsmodell)
 - Time (zeitliche Auflösung): Steady (konstanter Fluss)
- Viscous Model (Viskositätsverhalten)
 - Laminarer Fluss
- Fluent Fluid Materials (Standardeigenschaften für in Fluent gespeicherte Flüssigkeiten)
 - Water-liquid (Wasser)
Density (Dichte): 1055 Kg/m^3

Die Einflussgeschwindigkeit am Ostium wurde mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,17 m/s vorgegeben. Dieser Wert wurde in unterschiedlichen Studien als Mittelwert bei Koronararterien ohne ostiale Stenosen verwendet^(57;58) und wurde durch eigene Messungen verifiziert. Die Dichte des Blutes wurde anhand unterschiedlicher Literaturangaben gemittelt und auf 1055 Kg/m³ festgesetzt⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Die Ausflussvolumina an jeder Gefäßabzweigung wurde prozentual nach Murray's law berechnet^(59;63;64). Murray's law beschreibt das Verhalten von fließenden Flüssigkeiten an Abzweigungen in Relation zu den jeweiligen Radien. D.h.:

$$r_p^3 = r_{d1}^3 + r_{d2}^3 + r_{d3}^3 + \dots + r_{dn}^3$$

Hier stellt r_p den Radius des Ostiums, r_{d1} , r_{d2} , r_{d3} , r_{dn} die Radien der Gefäßabzweigungen dar.

Bei Anwendung von Murray's law wird der prozentuale Anteil des Volumens angegeben, das z.B. in r_{d1} fließt. Nach Berechnung der jeweiligen prozentualen Anteile wurden diese in die „boundary conditions“ eingegeben.

Nun wurde die Simulation initiiert und solange iteriert, bis zwischen den Iterationen kein signifikanter Unterschied mehr bestand, d.h. bis die Lösungen konvergierten. Die Ergebnisse konnten farbkodiert abgebildet werden. Abbildung 12 zeigt die endotheliale Wandschubspannung nach einer Flusssimulation des 3D-Models in Abbildung 11.

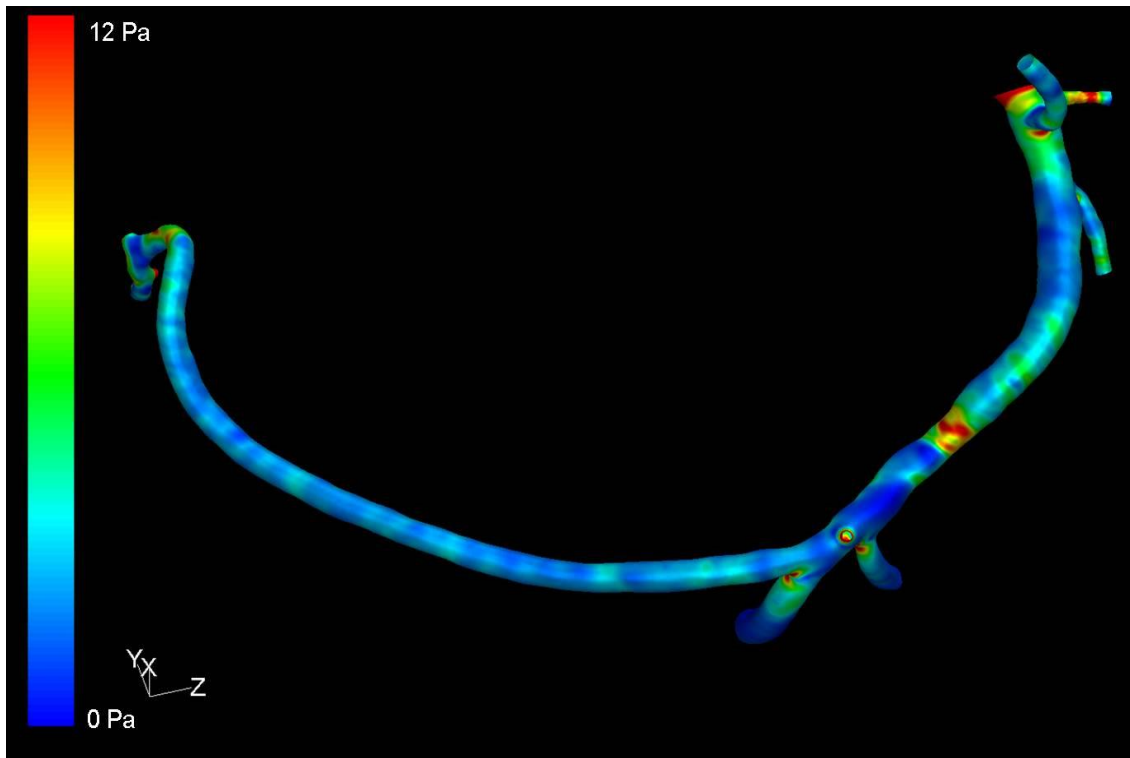


Abbildung 12: Farbkodierte Darstellung der endothelialen Wandschubspannung in einer RCA, wobei die blauen Areale Bereiche mit niedriger-, und die roten Areale Bereiche mit hoher endothelialer Wandschubspannung darstellen.

Die Oberfläche jedes einzelnen Gefäßes wurde nun in vier Bereiche aufgeteilt, wobei Quartil 1 25% der Gefäßoberfläche mit niedrigster, Quartil 2 25% der Gefäßoberfläche mit intermediär niedriger, Quartil 3 25% der Gefäßoberfläche mit intermediär hoher und Quartil 4 25% der Gefäßoberfläche mit hoher endothelialer Wandschubspannung darstellt. Diese Quartile wurden jeweils separat als 3D-Modell dargestellt. Abbildung 13 zeigt das gleiche Gefäß als 3D-Modell wie in Abbildung 12 nach Aufteilung in die einzelnen Quartile.

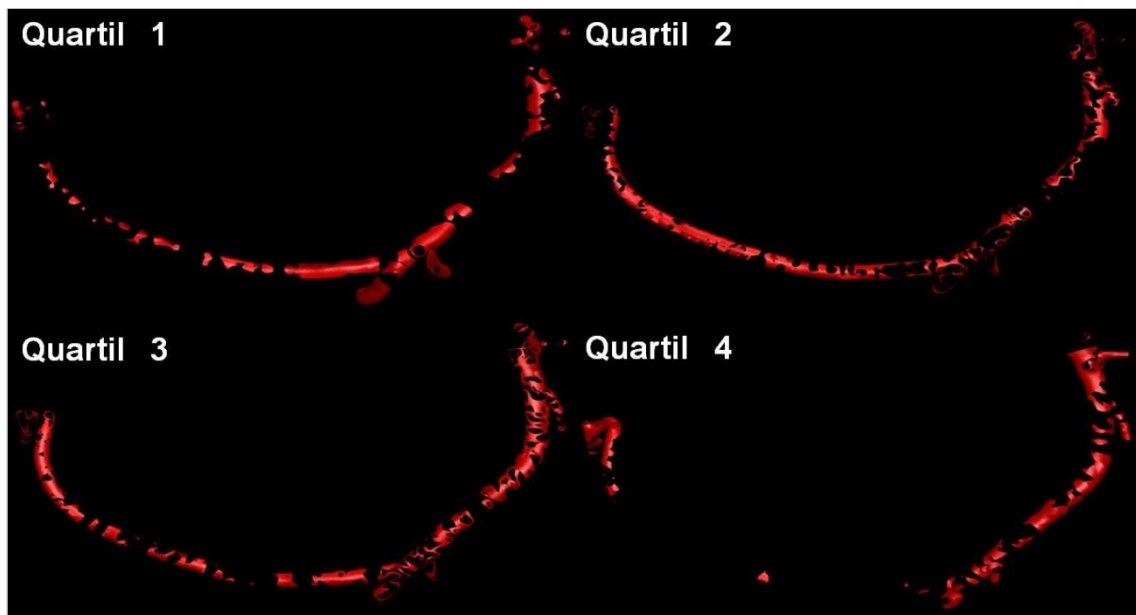


Abbildung 13: Darstellung der Gefäßoberfläche als 3D-Modell des jeweiligen Quartils

2.5 Korrelation zwischen den 3D-Modellen und den IVUS-Daten

Nach Durchführung der Flusssimulation und Darstellung der endothelialen Wandschubspannung auf der Oberfläche des 3D-Modells wurden die einzelnen Bereiche des 3D-Modells zu den zugehörigen IVUS-Daten räumlich korreliert. Dies wurde anhand von anatomischen Landmarken, wie z.B. Gefäßabgängen und charakteristischen Plaqueformationen bewerkstelligt. Vor bzw. nach dem Rückzug des IVUS-Katheters wurde eine Positionskontrolle durchgeführt (Abbildung 8). Dementsprechend konnten diese Bereiche den zugehörigen IVUS-Frames mit hoher Genauigkeit zugeordnet werden. Auch konnten die Gefäßabgänge sowohl im IVUS, als auch im 3D-Modell eindeutig miteinander korreliert werden. Da der IVUS mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s durchgeführt und 30 Bilder pro Sekunde aufgenommen wurden, wurde der Bereich zwischen den Landmarken in 0,5 mm Abschnitte unterteilt. Dies wurde in der kommerziell erhältlichen Software 3D-Tool (3D-Tool GmbH & Co. KG, Weinheim, Germany) durchgeführt. Diese Unterteilung war zeitintensiv. Auch stellte diese Methode eine gewisse Fehlerquelle dar. Um Bias zu vermeiden, wurden die einzelnen Quartile vor der Korrelation für den Untersucher verblindet. Die Korrelation zwischen IVUS und 3D-Modell wurde anhand der Bilderanzahl und der gemessenen Distanz durchgeführt.

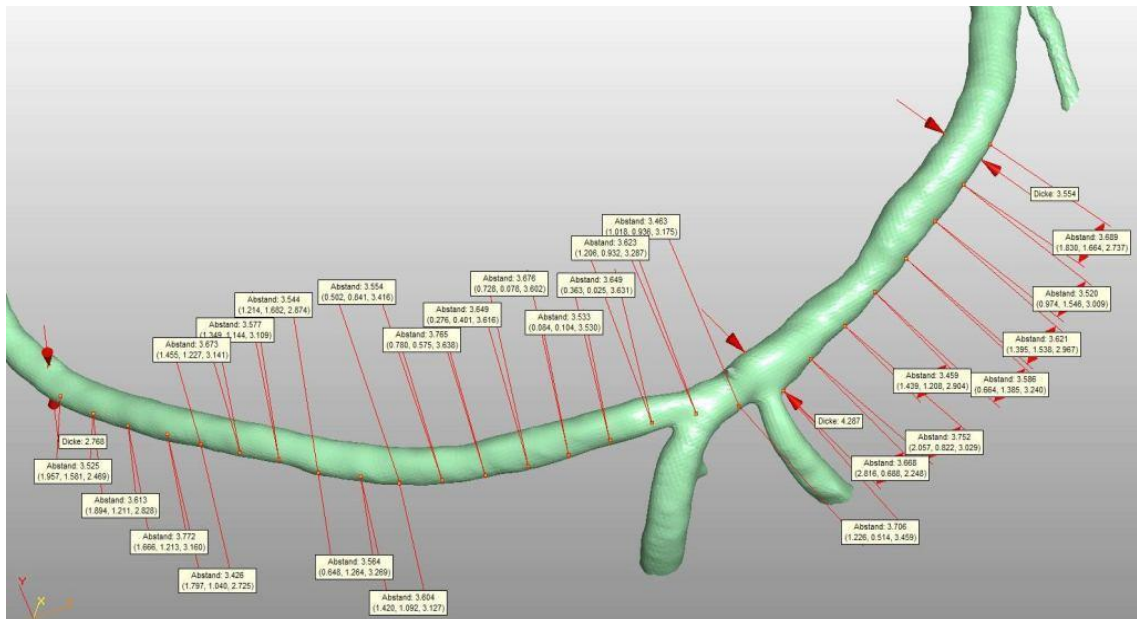


Abbildung 14: Ausgemessene RCA aus Abbildung 10. Die dicken Pfeile markieren Landmarken, deren Zuordnung im IVUS eindeutig ist. Zwischen den Landmarken werden in 0,5 mm Abständen Markierungen gesetzt.

Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, markieren die dicken Pfeile proximal und distal des Gefäßes den Bereich, an dem die IVUS-Aufnahmen begonnen und beendet worden sind (Positionskontrolle während des IVUS-Rückzugs, Abbildung 8). Der dicke Pfeil medial markiert einen Bereich (Gefäßabgang), dessen Zuordnung zu dem korrespondierenden IVUS-Frame eindeutig war. Die Bereiche zwischen diesen Landmarken wurden in 0,5 mm Abständen ausgemessen und markiert.

Die axiale Korrelation der Bereiche wurde anhand der Gefäßabgänge durchgeführt. Zur besseren Korrelation wurde das axiale Bild in 12 Abschnitte unterteilt (Abbildung 15). Die Rotation der IVUS-Sonde um die eigene Achse stellte eine weitere Fehlerquelle dar. In einer kleinen Anzahl an in dieser Arbeit eingeschlossenen Gefäße (fünf Gefäße) wurde die Rotation der IVUS-Sonde

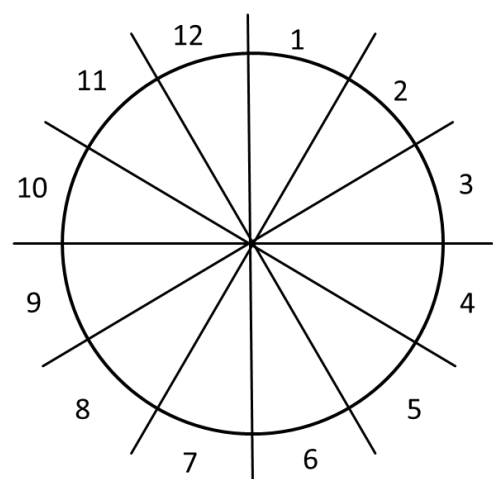


Abbildung 15: Aufteilung eines axialen Bildes in 12 Bereiche zur besseren axialen Korrelation

untersucht. Es zeigte sich, dass die Sonde in den untersuchten Gefäßen beinahe keine Rotation in ihrer eigenen Achse durchmacht. Dies ist jedoch eine eigene Beobachtung an denen für diese Arbeit verwendeten Gefäßen und kann nicht auf andere Arbeiten übertragen werden.

2.6 IVUS Messungen

Nach Darstellung des 3D-Modells für jedes Quartil wurden randomisiert Areale ausgewählt und mit den korrespondierenden IVUS-Frames korreliert. An diesen Stellen wurde die Dicke des IMK gemessen. Zur Messung wurde das Programm Medical Imaging Assistant (Version 4.2.10C, INDEC BioSystems Inc., Santa Clara, CA, USA)

benutzt. Der IMK wurde definiert als die innere Lumengrenze bis zur Adventitia,

die sich im IVUS echoreich darstellt. (Abbildung 16). Des Weiteren hebt sich die innere Lumengrenze durch die fehlende Echoreflexion des Blutes ab. Der rote Strich in Abbildung 16 verdeutlicht die Messung des IMKs in diesem Querschnitt.

Die Messungen wurden pro Quartil an 25 randomisiert ausgewählten Arealen durchgeführt. Dies bedeutet, dass pro Gefäß insgesamt 100 Messungen des IMKs durchgeführt worden sind.

Bei jungen gesunden Menschen beträgt die normale Dicke des IMKs $0,15 \text{ mm} \pm 0,7 \text{ mm}$. Die Grenze, ab der man von einer Plaque ausgeht, wird in Studien unterschiedlich definiert und liegt zwischen $0,25 - 0,5 \text{ mm}$ ⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾. In dieser Arbeit wurde die Grenze für

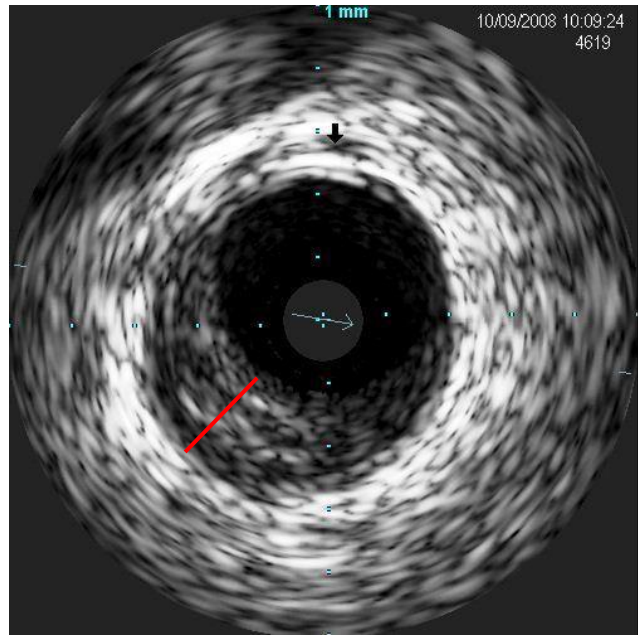


Abbildung 16: IVUS-Frame mit Messung des IMK (roter Strich) im axialen Bereich 8

das Vorhandensein von Plaque bei 0,3 mm definiert um auch frühe Veränderungen einzuschließen.

2.7 Statistik

Zur Analyse des Vorhandenseins von Plaque in den unterschiedlichen Quartilen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Die Analyse der unterschiedlichen Plaquedicken (IMK) in den Quartilen wurde mittels einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die Signifikanz wird bei einem p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

Die statistische Auswertung wurde mit der kommerziell erhältlichen Software SPSS (SPSS Statistics 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Patientenanzahl

Initial wurden 14 Patienten in dieser Arbeit eingeschlossen. Diese Patienten erhielten eine kardiale CTA. Bei sieben Patienten wurde anhand der kardialen CTA die Indikation zur invasiven Herzkatheteruntersuchung gestellt. Bei diesen Patienten konnte in 14 Koronargefäßen ein IVUS durchgeführt werden.

Aus den CTA-Datensätzen wurden 12 Gefäße erfolgreich segmentiert. Insgesamt konnten elf Gefäße (eine RCA, sechs RIVA, vier RCx) mit korrespondierenden IVUS und CTA-Daten analysiert werden. Abbildung 17 veranschaulicht die eingeschlossenen Patienten.

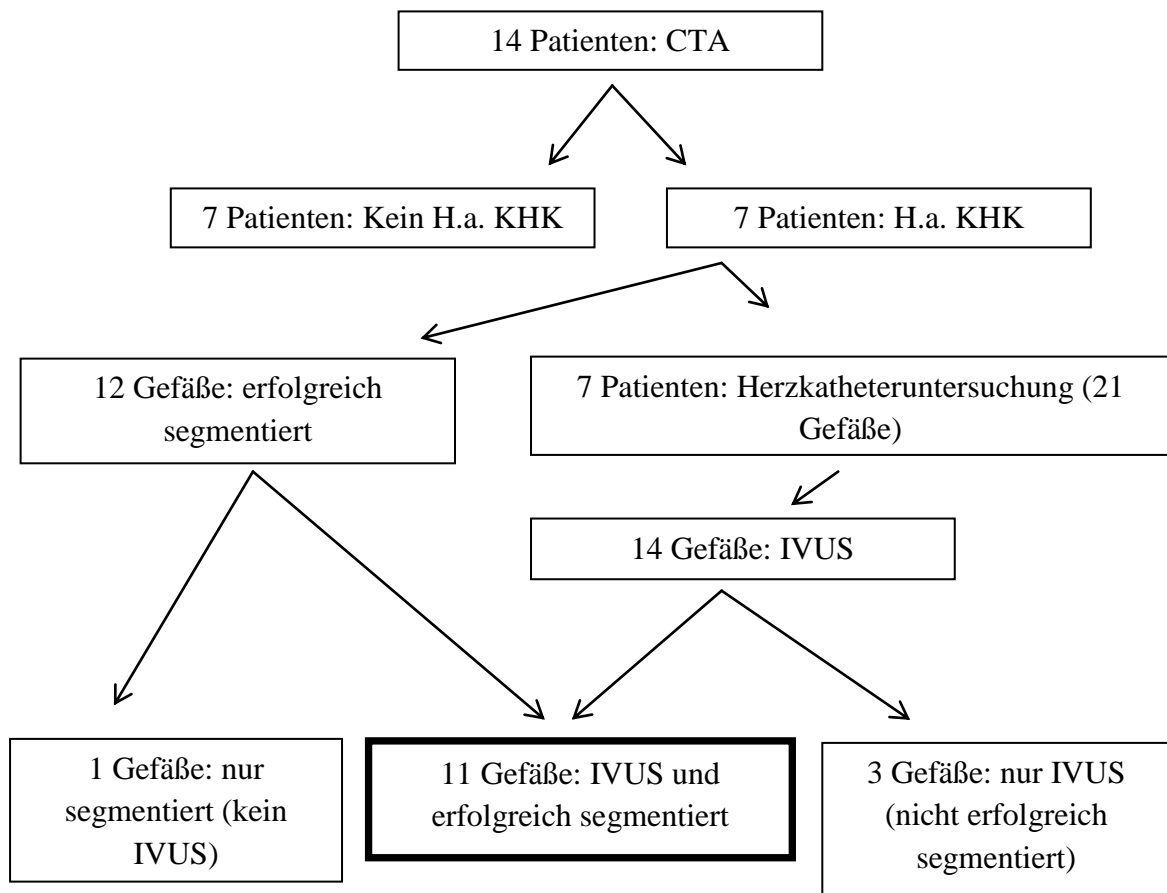


Abbildung 17: Patienten- bzw. Gefäßzahl

3.1.2 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden für die Statistik sieben Patienten mit elf Gefäßen eingeschlossen. Das Kollektiv weist ein klassisches kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Tabelle 2 zeigt die Patientencharakteristika.

Alter in Jahren (Mittleres Alter \pm SD)	57,1 \pm 7,2
Männliches Geschlecht (n,%)	4 (57,1%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren:	
Diabetes mellitus (n,%)	0 (0%)
Arterielle Hypertonie (n,%)	5 (71,4%)
Nikotinkonsum (n,%)	3 (42,9%)
Hyperlipidämie (n,%)	3 (42,9%)
Positive Familienanamnese (n,%)	4 (57,1%)
Anamnestisch vorbekannt	
Herzinfarkt (n,%)	1 (14,3%)
PTCA (n,%)	2 (28,6%)
Bypass-OP (n,%)	0 (0%)
Vormedikation	
ASS (n,%)	2 (28,6%)
β -Blocker (n,%)	4 (57,1%)
Calcium-Antagonist (n,%)	1 (14,3%)
ACE-Hemmer oder Angiotensin II-Rezeptorantagonist	4 (57,1)

Tabelle 2: Patientencharakteristika

n: absolute Anzahl der Patienten, SD: Standardabweichung, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym, ASS: Acetylsalicylsäure

3.2 Durchführbarkeit der Untersuchungen

3.2.1 Kardiale CTA

Die kardiale CTA wurde bei allen Patienten ohne Komplikationen durchgeführt. Allergische Reaktionen oder Herzrhythmusstörungen traten nicht auf. Durchschnittlich wurden ca. 100 ml Kontrastmittel pro Patient benötigt.

Die kardiale CTA war trotz optimaler Voraussetzungen mit geringen Artefakten, z.B. Streuungsartefakt im Bereich von Stents oder Bewegungsartefakte aufgrund der Herzeigen- und Atembewegung überlagert.

3.2.2 Koronarangiographie und IVUS

Die Koronarangiographie und der IVUS wurden bis auf ein kleines Hämatom an der Punktionsstelle ohne Komplikationen durchgeführt.

Der IVUS mit der Radiofrequenzanalyse wurde bei 14 Gefäßen erfolgreich durchgeführt. Bei sieben Gefäßen war es aufgrund ostialer bzw. proximaler höhergradiger Stenosen nicht möglich, die IVUS-Sonde bis in den distalen Gefäßabschnitt einzuführen. Die Qualität der gewonnenen Daten war für eine weitere Bearbeitung gut.

3.2.3 Segmentierung

Die Segmentierung war aufgrund von Artefakten oder wegen mangelnder Kontrastierung nach Stenosen und Bewegungsartefakten nicht bei allen Gefäßen erfolgreich durchführbar. Manche Gefäße zeigten, insbesondere bei Vorhandensein von Stents, eine zu verzerrte Oberfläche, die durch die Stentsstruts verursacht wurde. Des Weiteren konnten Gefäße mit höhergradigen Stenosen, bei denen der poststenotische Gefäßabschnitt nur unzureichend kontrastiert wurde, nicht segmentiert werden. Ein weiteres Problem stellten CTA-Datensätze dar, bei denen es zu Atemartefakten kam. Diese waren zum Teil nicht verwertbar. Da die CTA mit retrospektiven EKG-Gating angefertigt wurde, konnten einige Artefakte durch Wahl eines anderen Rekonstruktionsintervalls behoben werden. Andere Gefäße wiesen in allen rekonstruierten Intervallen signifikante Artefakte auf und konnten daher nicht analysiert

werden. Abbildung 18 zeigt ein Gefäß mit ausgeprägten Artefakten. In Abbildung 19 sind die dazugehörigen Quellbilder aus der CTA zu sehen. Man erkennt die zunehmend schlechtere Kontrastierung der RCA im Verlauf von sechs aufeinanderfolgenden Frames.

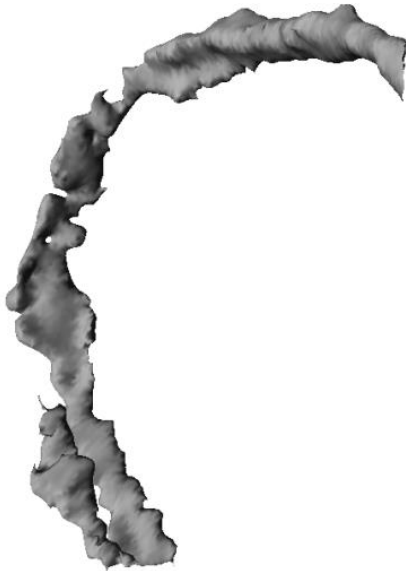


Abbildung 18: Eine Artefakt-überlagerte RCA. Das rekonstruierte Gefäß imponiert zusammengedrückt, besitzt keine glatte Oberfläche, und ist distal bei fehlender Kontrastierung abgeschnitten.

Von den insgesamt 21 möglichen Gefäßen konnten zwölf Gefäße erfolgreich, und neun nicht erfolgreich segmentiert werden. Von diesen neun nicht segmentierten Gefäßen waren zwei Gefäße aufgrund einer mangelnden Kontrastierung nicht segmentierbar (Abbildung 18).

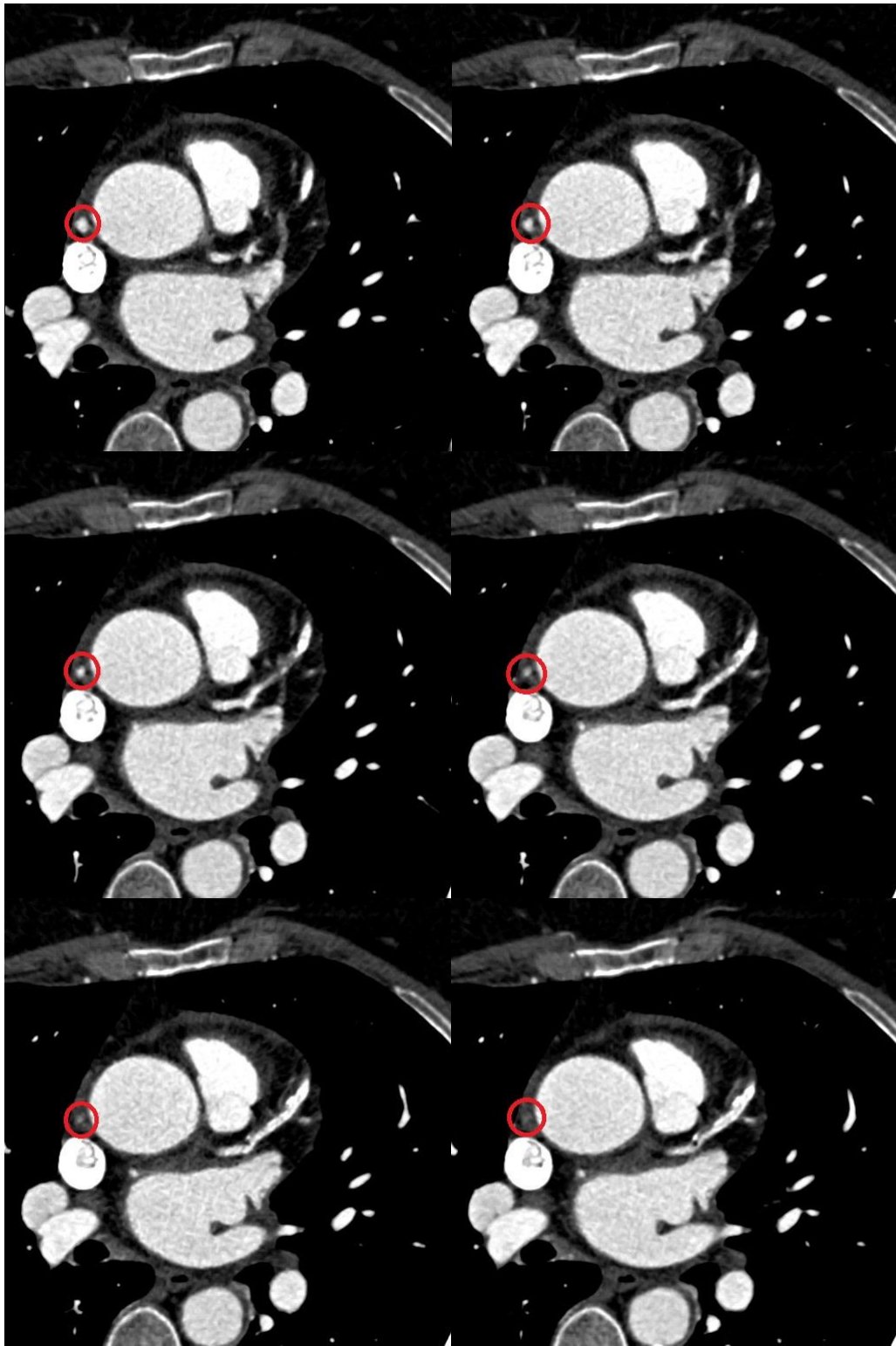


Abbildung 19: CTA-Quellbilder der segmentierten RCA aus Abbildung 18. Im roten Kreis erkennt man die schlechte Kontrastierung der RCA im Verlauf der sechs aufeinanderfolgenden Frames.

3.2.4 Mesh-Generierung

Bei allen segmentierten Gefäßen wurde ein 3D-Modell erstellt. Bei zwei Gefäßen musste das „boundary layer“ geringfügig verfeinert werden, insbesondere in Bereichen von Astabzweigungen, um ein fehlerfreies Einfügen von Mesh-Elementen möglich zu machen. Das Erstellen eines Volumens war ohne Probleme bei allen 3D-Modellen möglich.

Die Gefäße zeigten lediglich geringe Artefakte im Sinne von geringen oberflächlichen Irregularitäten sowie kleine „Ausziehungen“ im Bereich von Abgängen von kleinen bis

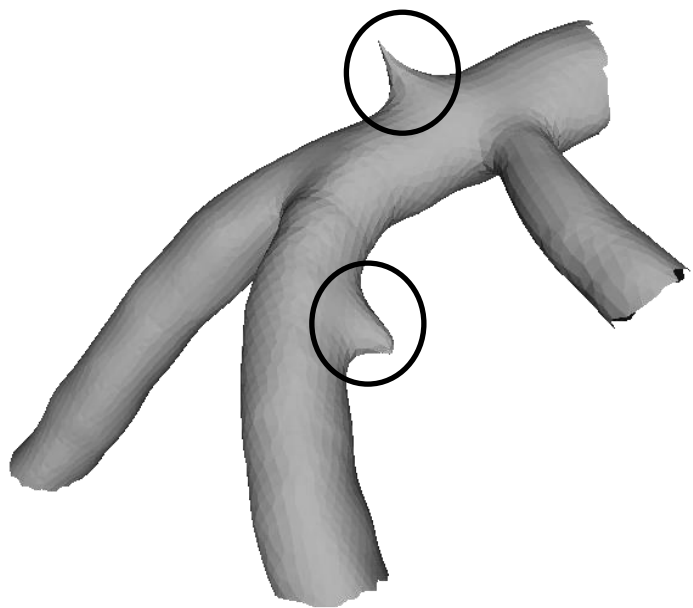


Abbildung 20: Darstellung von kleinen „Ausziehungen“ (Bereich im schwarzen Kreis) im Bereich von kleinen Gefäßabgängen an einer RCA

sehr kleinen Ästen (Abbildung 20). Diese Artefakte konnten mittels eines Schwellenwertes im Segmentierprogramm und der Veränderung des RR-Abstands nach der Datenakquisition der kardialen CTA minimiert werden. Die restlichen Artefakte wurden in einem anderen Programm (MeshLab, V 1.11) bearbeitet. Dies bedeutet, dass die Oberfläche geglättet wurde. Bei der Glättung der Gefäßoberfläche zeigte sich an der bearbeiteten Oberfläche eine geringe Einziehung. Diese Einziehungen waren jedoch vernachlässigbar, da es sich um minimale Veränderungen handelte und an diesen Stellen eine gewisse Einziehung zur Glättung gewünscht war. Insgesamt zeigte sich, dass die Gefäßdurchmesser nach der Segmentierung etwas geringer waren als im IVUS.

3.2.5 Flusssimulation

In allen erstellten 3D-Modellen konnte eine Flusssimulation durchgeführt werden. Das Ergebnis wurde auf der Gefäßoberfläche farblich kodiert dargestellt. Abbildung 12 zeigt die gleiche RCA wie auf der Abbildung 10 bzw. Abbildung 11 mit farblich kodierter endothelialer Wandschubspannung.

3.2.6 Darstellung des Quartils und Korrelation mit dem IVUS

Die Korrelation des randomisiert ausgewählten Bereichs im Quartil mit den korrespondierenden IVUS-Bildern wurde manuell durchgeführt. Abbildung 21 zeigt die RCA aus Abbildung 12 nach Unterteilung in Quartile und Korrelation mit den zugehörigen IVUS-Bildern. Der gelbe Strich im IVUS-Bild und auf dem 3D-Modell markiert jeweils die gleiche Stelle für das jeweilige Quartil.

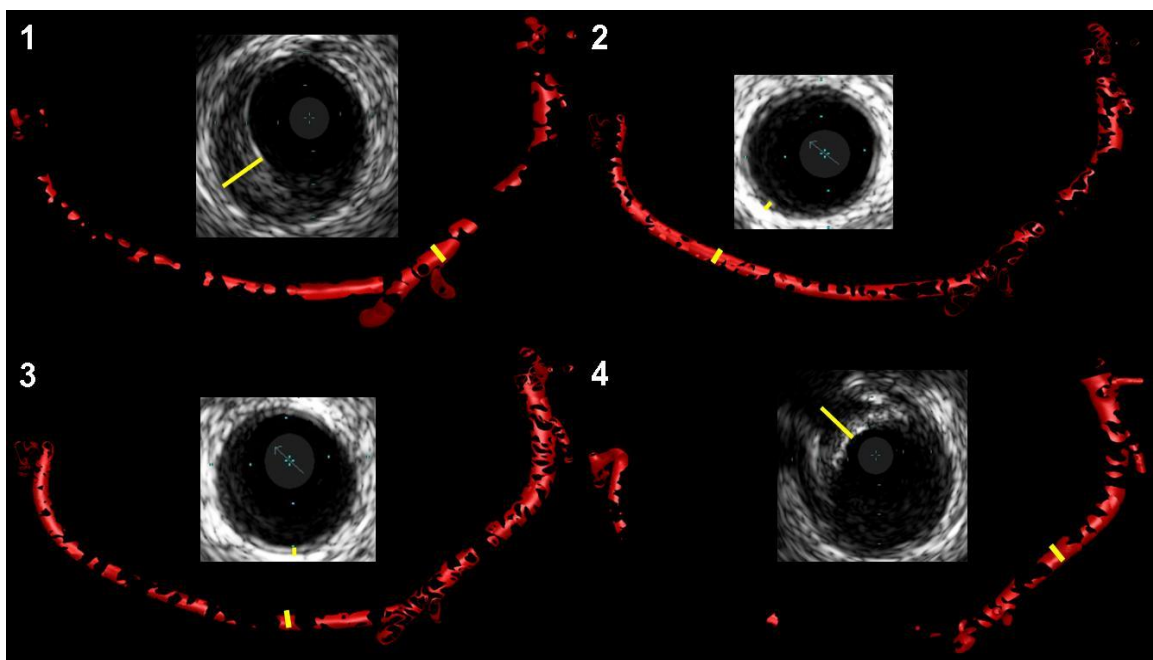


Abbildung 21: Korrelation zwischen dem Quartil und den IVUS-Bildern. Die Nummerierung kennzeichnet die Quartilenzugehörigkeit.

3.3 Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaqueverteilung

3.3.1 Endotheliale Wandschubspannung

Nach Durchführung der Flusssimulation wurde die endotheliale Wandschubspannung berechnet. Im Mittel zeigte sich eine endotheliale Wandschubspannung von $1,66 \pm 0,84$ Pascal (Pa) (0,02 - 33,75 Pa). Die höchste endotheliale Wandschubspannung wurde an der inneren Seite von proximalen Gefäßabgängen, die niedrigste endotheliale Wandschubspannung im inneren Bereich von Gefäßkurven berechnet. Tabelle 3 stellt die einzelnen endothelialen Wandschubspannungswerte in Pascal, bezogen auf das einzelne Quartil, dar.

Quartil	Mittelwert	Standard abweichung	Min.	Max.
1	0,73	0,30	0,02	1,08
2	1,44	0,71	1,08	1,67
3	2,13	1,03	1,67	2,75
4	3,8	2,7	2,78	33,75
Gesamt	1,66	0,84	0,02	33,75

Tabelle 3: Darstellung der berechneten endothelialen Wandschubspannung in Pascal bezogen auf das einzelne Quartil

3.3.2 Endotheliale Wandschubspannung und Intima-Media-Komplex-Dicke

Der IMK wurde an 25 randomisierten Stellen pro Quartil pro Gefäß gemessen. Dementsprechend wurde der IMK an insgesamt 1100 randomisierten Stellen gemessen. Durchschnittlich zeigte sich ein IMK von $0,35 \pm 0,30$ mm. Tabelle 4 stellt die einzelnen IMK-Werte in mm bezogen auf das einzelne Quartil dar. In Abbildung 22 werden diese Werte in einem Boxplot-Diagramm dargestellt. Die Boxplot-Diagramme sind in dieser Arbeit wie folgt verschlüsselt: Box oben: 75% Perzentil, Strich: Median, Box unten:

25% Perzentil, Balken oben: größter nicht extremster Wert, Balken unten: kleinster nicht extremster Wert, Punkte: Ausreißer, Sternchen: extreme Ausreißer.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,45	0,35	0,41	0,50	0,07	2,08
2	0,27	0,20	0,25	0,30	0,00	1,30
3	0,31	0,24	0,28	0,34	0,06	1,75
4	0,39	0,34	0,35	0,44	0,06	2,20
Gesamt	0,35	0,30	0,34	0,38	0,00	2,20

Tabelle 4: Darstellung des gemessenen Intima-Media-Komplexes (IMK) in mm bezogen auf das einzelne Quartil

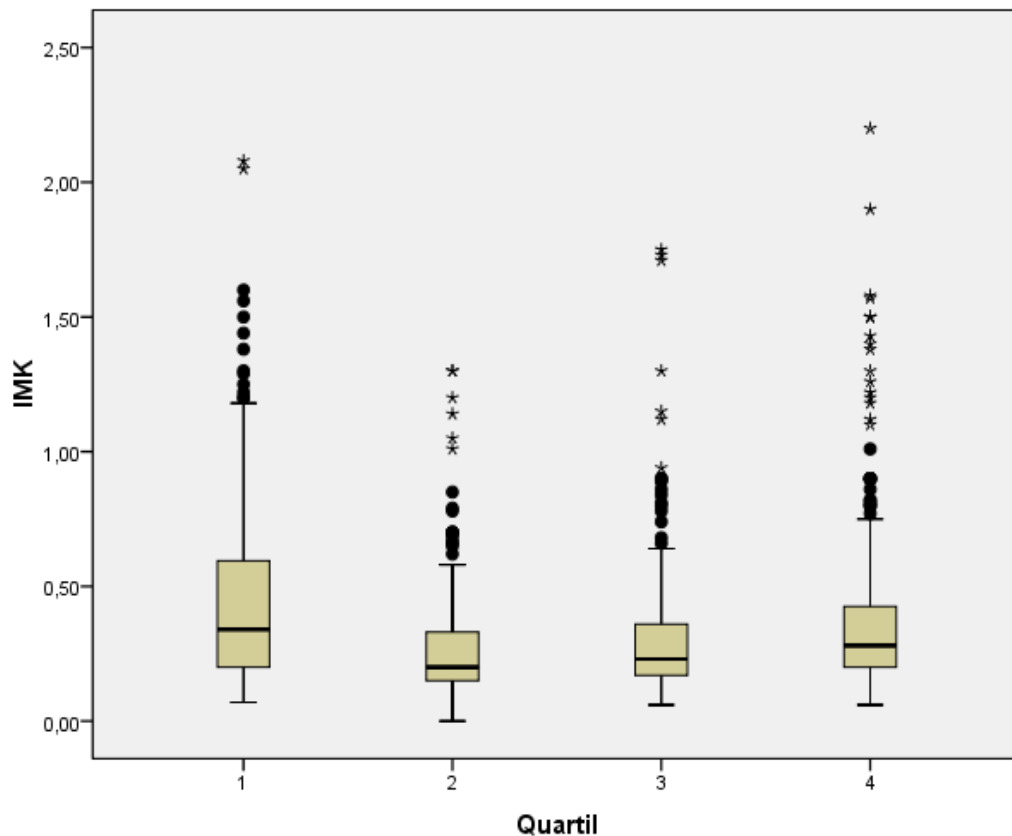


Abbildung 22: Boxplot mit Darstellung des Intima-Media-Komplexes (IMK) in mm in Bezug auf das einzelne Quartil

Des Weiteren zeigte sich, dass der IMK in den proximalen Gefäßabschnitten größer war als in den distalen Abschnitten ($0,44 \pm 0,32$ mm vs. $0,28 \pm 0,14$ mm). Die Aufteilung in den Koronarsegmenten erfolgte anhand der AHA-Klassifikation⁽⁶⁹⁾. Bezogen auf das Vorhandensein von Plaque zeigte sich, dass der IMK in Bereichen ohne Plaque im Mittel $0,21 \pm 0,07$ mm ($0,07 - 0,30$ mm, 95%-KI $0,20 - 0,22$ mm), in Bereichen mit Plaque $0,69 \pm 0,39$ mm ($0,31 - 2,20$ mm, 95%-KI $0,62 - 0,75$ mm) betrug.

3.3.3 Endotheliale Wandschubspannung und das Vorkommen von Plaque

In den Bereichen, in denen der IMK gemessen wurde, konnten insgesamt an 378 (34,4 %) Stellen Plaques nachgewiesen werden. An 712 (65,6%) Stellen war der IMK nicht signifikant vergrößert.

Bezogen auf die endotheliale Wandschubspannung bzw. das einzelne Quartil, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p\text{-Wert} < 0,001$) zwischen den einzelnen Quartilen und dem Vorkommen von Plaque, wobei der Unterschied zwischen Quartil 2 und 3 nicht signifikant war. Plaque konnte in dem Quartil 1 an 143 (52%) Bereichen, in dem Quartil 2 an 64 (23,3%) Bereichen, in dem Quartil 3 an 79 (26,5%) Bereichen, und in dem Quartil 4 an 98 (35,6) Bereichen nachgewiesen werden.

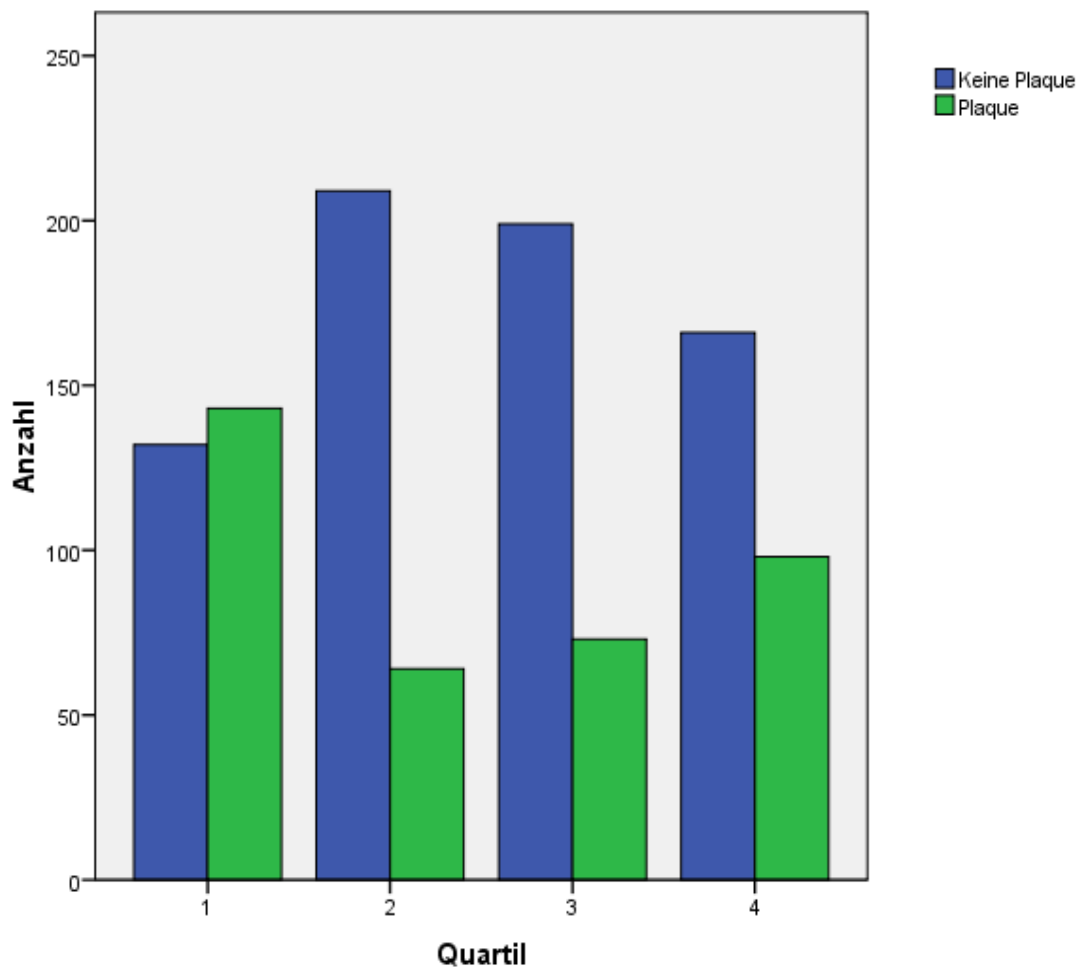


Abbildung 23: Darstellung des Vorhandenseins von Plaque bezogen auf das einzelne Quartil

Aus Abbildung 23 ist zu erkennen, dass Plaque in Bereichen mit sehr niedriger endothelialer Wandschubspannung (Quartil 1) sowie mit sehr hoher endothelialer Wandschubspannung (Quartil 4) signifikant häufiger vorkommt als in Bereichen mit intermediärer endothelialer Wandschubspannung (Quartil 2 und 3).

3.4 Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaquezusammensetzung

3.4.1 Plaquezusammensetzung

Mittels Radiofrequenzanalyse wurde in Bereichen, in denen eine Plaque vorhanden war, die Plaquezusammensetzung bestimmt. Die Plaquebestandteile wurden in fibröse (fibrous: Fi), fibrös-lipidreiche (fibro-fatty: FF), nekrotische (necrotic core: NC) und kalzifizierte (dense calcium: DC) Bestandteile unterteilt. Die Bestandteile wurden als absolute Werte (abs), d.h. die Fläche des Bestandteils in der VH, sowie als relative Werte (rel), d.h. prozentueller Anteil der Fläche des einzelnen Bestandteils in Bezug auf die Gesamtfläche der Plaques, verglichen. Von den 378 Plaques konnten die einzelnen Bestandteile an 357 Plaques bestimmt werden. Die restlichen 21 Plaques wurden von der Radiofrequenzanalyse aufgrund der geringen Fläche nicht erkannt. In Abbildung 24 sind die absoluten Plaquebestandteile in einem Boxplotdiagramm und in Abbildung 25 die relativen Plaquebestandteile in einem Kuchendiagramm dargestellt. Tabelle 5 zeigt die dazugehörigen einzelnen Werte.

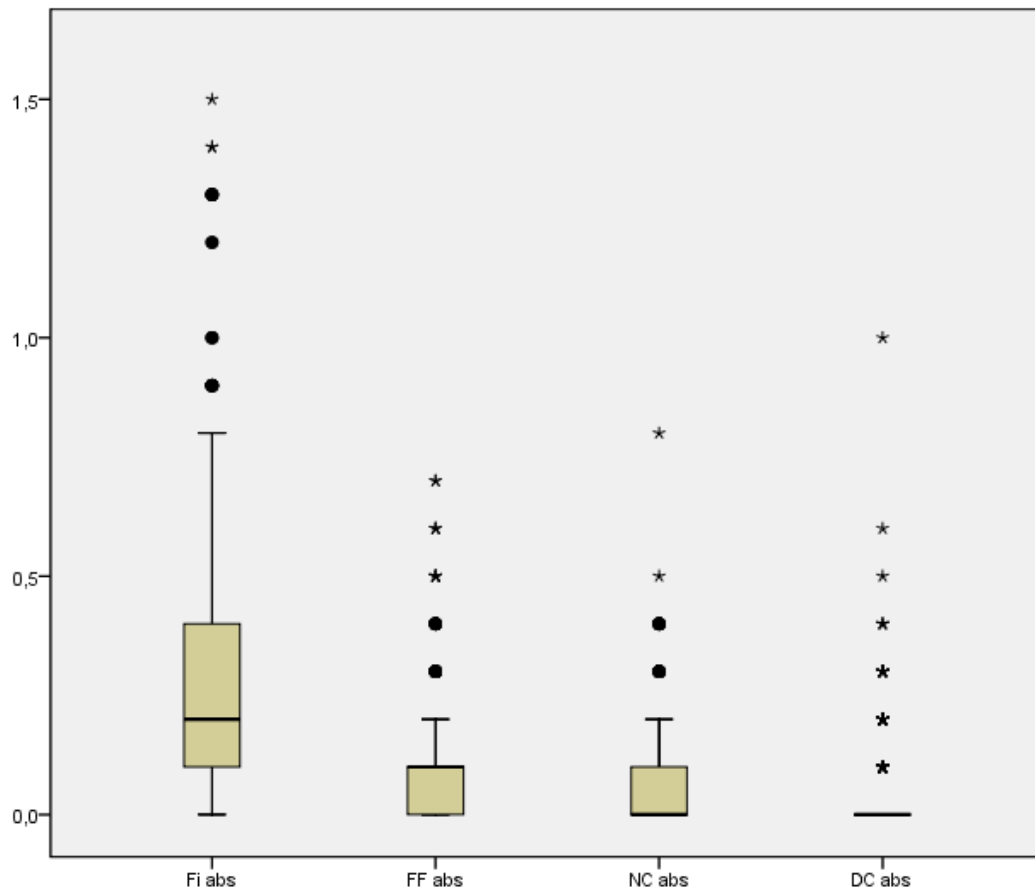


Abbildung 24: Boxplot mit Darstellung der absoluten Bestandteile in mm². Im Boxplot wurde der extreme Ausreißer in DC_{abs} (Wert 3,6) zur besseren Darstellung entfernt.

Fi_{abs}: fibröser Anteil als absoluter Wert, FF_{abs}: fibrös-lipidreicher Anteil als absoluter Wert, NC_{abs}: nekrotischer Anteil als absoluter Wert, DC_{abs}: kalzifizierter Anteil als absoluter Wert.

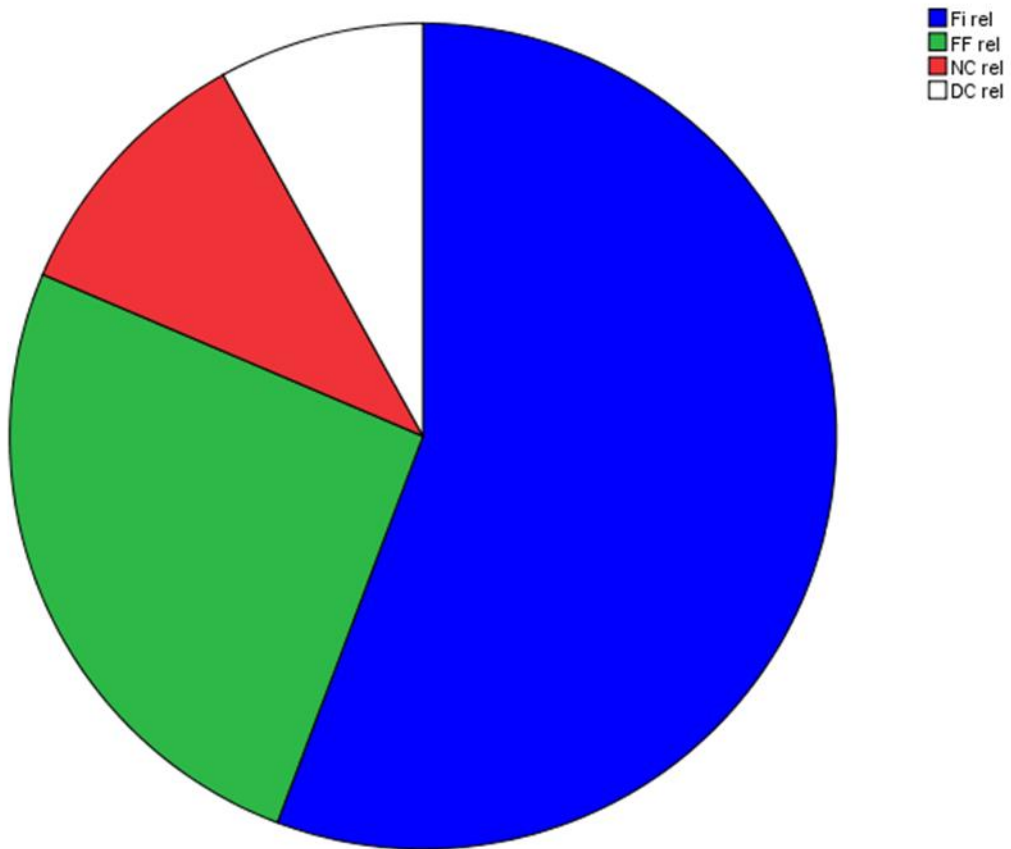


Abbildung 25: Kuchendiagramm mit Darstellung der relativen Bestandteile

Fi_{rel} : fibröser Anteil als relativer Wert, FF_{rel} : fibrös-lipidreicher Anteil als relativer Wert, NC_{rel} : nekrotischer Anteil als relativer Wert, DC_{rel} : kalzifizierter Anteil als relativer Wert.

Bestandteil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
Fi _{abs}	0,26	0,29	0,23	0,29	0,00	1,50
FF _{abs}	0,09	0,13	0,08	0,10	0,09	0,13
NC _{abs}	0,06	0,11	0,05	0,07	0,00	0,80
DC _{abs}	0,05	0,21	0,03	0,08	0,00	3,60
Fi _{rel}	0,55	0,25	0,52	0,57	0,00	0,97
FF _{rel}	0,25	0,26	0,23	0,28	0,00	1,00
NC _{rel}	0,10	0,14	0,09	0,12	0,00	0,77
DC _{rel}	0,08	0,14	0,06	0,09	0,00	0,88

Tabelle 5: Darstellung der absoluten und relativen Werte der einzelnen Plaquebestandteile

Fi_{abs}: fibröser Anteil als absoluter Wert, FF_{abs}: fibrös-lipidreicher Anteil als absoluter Wert, NC_{abs}: nekrotischer Anteil als absoluter Wert, DC_{abs}: kalzifizierter Anteil als absoluter Wert, Fi_{rel}: fibröser Anteil als relativer Wert, FF_{rel}: fibrös-lipidreicher Anteil als relativer Wert, NC_{rel}: nekrotischer Anteil als relativer Wert, DC_{rel}: kalzifizierter Anteil als relativer Wert.

3.4.2 Plaquezusammensetzung in den jeweiligen Quartilen

3.4.2.1 Absolute Plaquebestandteile

Tabelle 6 zeigt die einzelnen Werte der Fi_{abs}-Bestandteile. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen absoluten Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert < 0,001). Abbildung 26 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,23	0,26	0,19	0,28	0,00	1,30
2	0,23	0,19	0,18	0,28	0,00	0,90
3	0,21	0,23	0,15	0,26	0,00	1,30
4	0,38	0,37	0,30	0,45	0,00	1,50

Tabelle 6: Darstellung des Fi_{abs} -Bestandteils in mm^2 bezogen auf das jeweilige Quartil

Fi_{abs} : fibröser Anteil als absoluter Wert

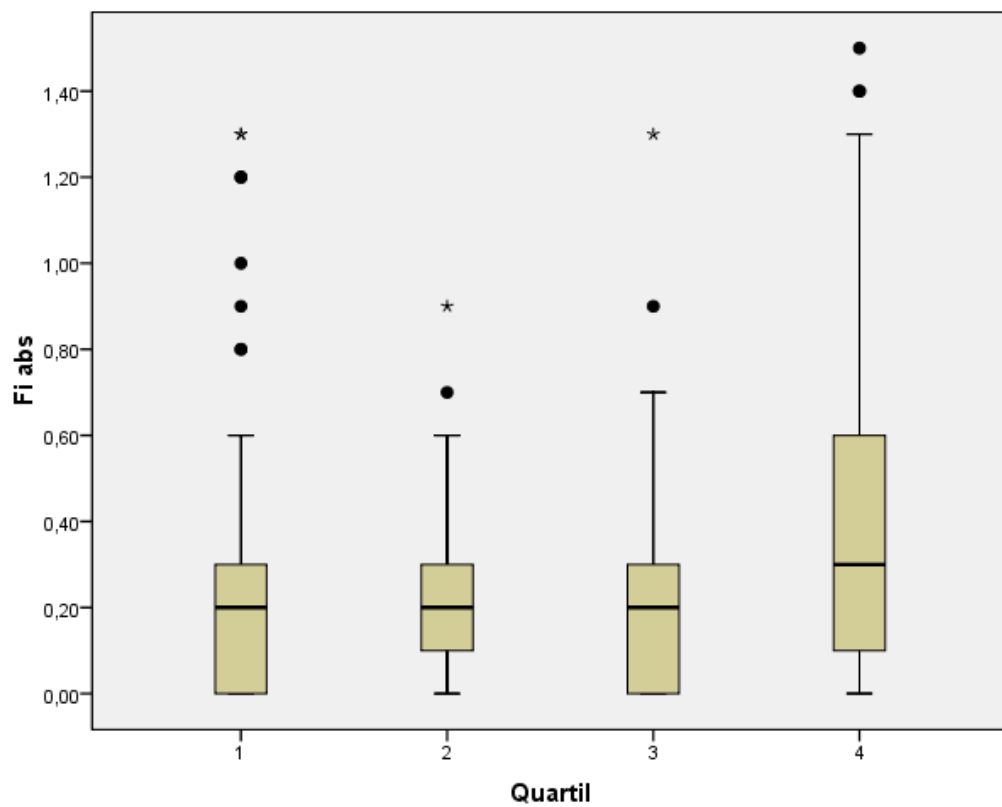


Abbildung 26: Boxplot mit Darstellung des Fi_{abs} in mm^2

Fi_{abs} : fibröser Anteil als absoluter Wert

Tabelle 7 zeigt die einzelnen Werte der FF_{abs}-Bestandteile. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen absoluten Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert = 0,24). Abbildung 27 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,09	0,13	0,07	0,12	0,00	0,70
2	0,10	0,14	0,06	0,13	0,00	0,70
3	0,06	0,10	0,04	0,08	0,00	0,40
4	0,10	0,12	0,07	0,12	0,00	0,60

Tabelle 7: Darstellung des FF_{abs}-Bestandteils in mm² bezogen auf das jeweilige Quartil

FF_{abs}: fibrös-lipidreicher Anteil als absoluter Wert

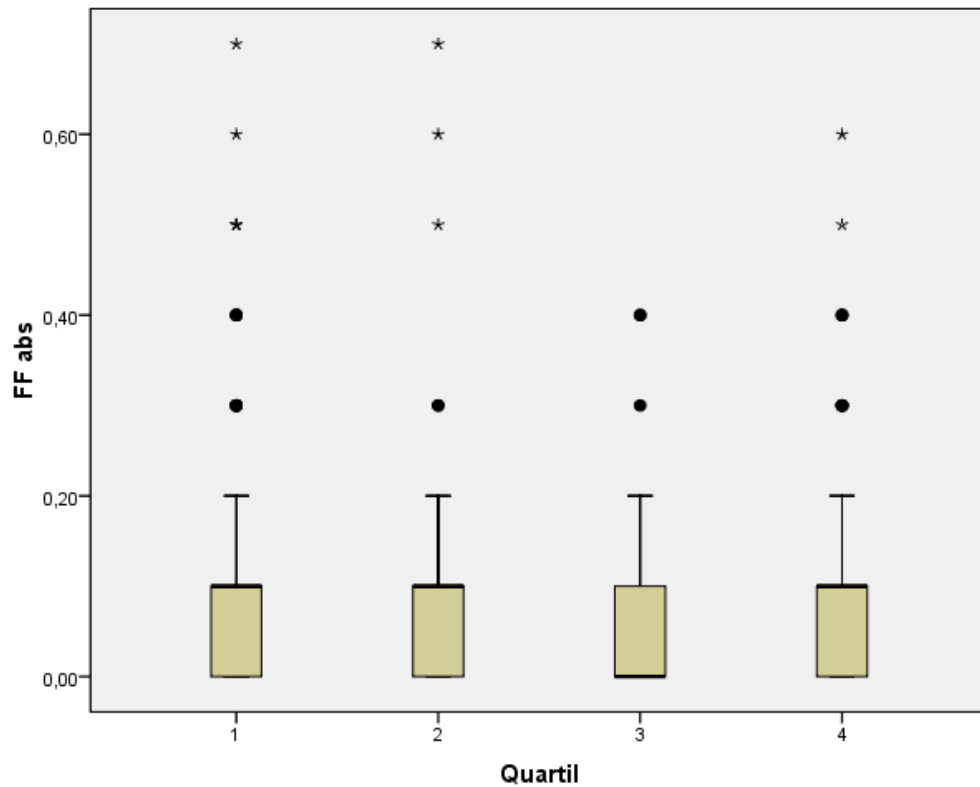


Abbildung 27: Boxplot mit Darstellung des FF_{abs} in mm^2

FF_{abs} : fibrös-lipidreicher Anteil als absoluter Wert

Tabelle 8 zeigt die einzelnen Werte der NC_{abs} -Bestandteile. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen absoluten Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert < 0,05). Abbildung 28 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,06	0,11	0,04	0,08	0,00	0,50
2	0,02	0,05	0,01	0,04	0,00	0,20
3	0,06	0,06	0,03	0,05	0,00	0,40
4	0,05	0,13	0,05	0,11	0,00	0,80

Tabelle 8: Darstellung des NC_{abs} -Bestandteils in mm^2 bezogen auf das jeweilige Quartil

NC_{abs} : nekrotischer Anteil als absoluter Wert

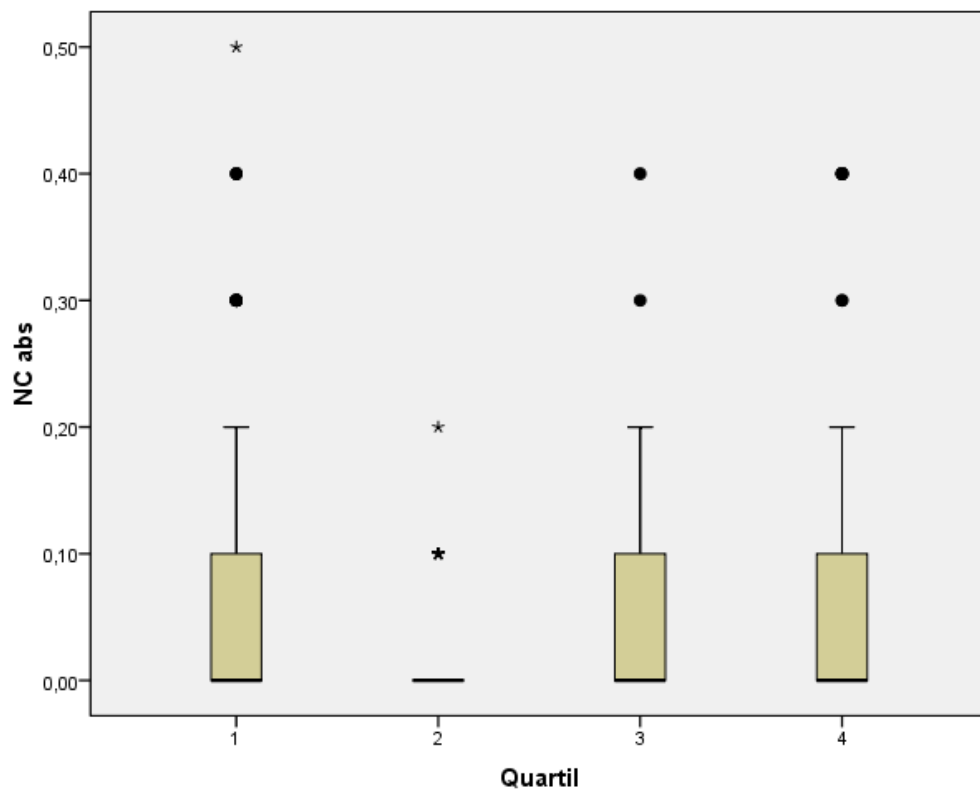


Abbildung 28: Boxplot mit Darstellung des NC_{abs} in mm^2 . Im Boxplot wurde der extreme Ausreißer im Quartil 4 (Wert 0,80) zur besseren Darstellung entfernt.

NC_{abs} : nekrotischer Anteil als absoluter Wert

Tabelle 9 zeigt die einzelnen Werte der DC_{abs}-Bestandteile. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen absoluten Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert = 0,10). Abbildung 29 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,04	0,09	0,03	0,06	0,00	0,60
2	0,03	0,07	0,01	0,05	0,00	0,30
3	0,04	0,09	0,02	0,06	0,00	0,40
4	0,10	0,39	0,02	0,18	0,00	3,60

Tabelle 9: Darstellung des DC_{abs}-Bestandteils in mm² bezogen auf das jeweilige Quartil

DC_{abs}: kalzifizierter Anteil als absoluter Wert

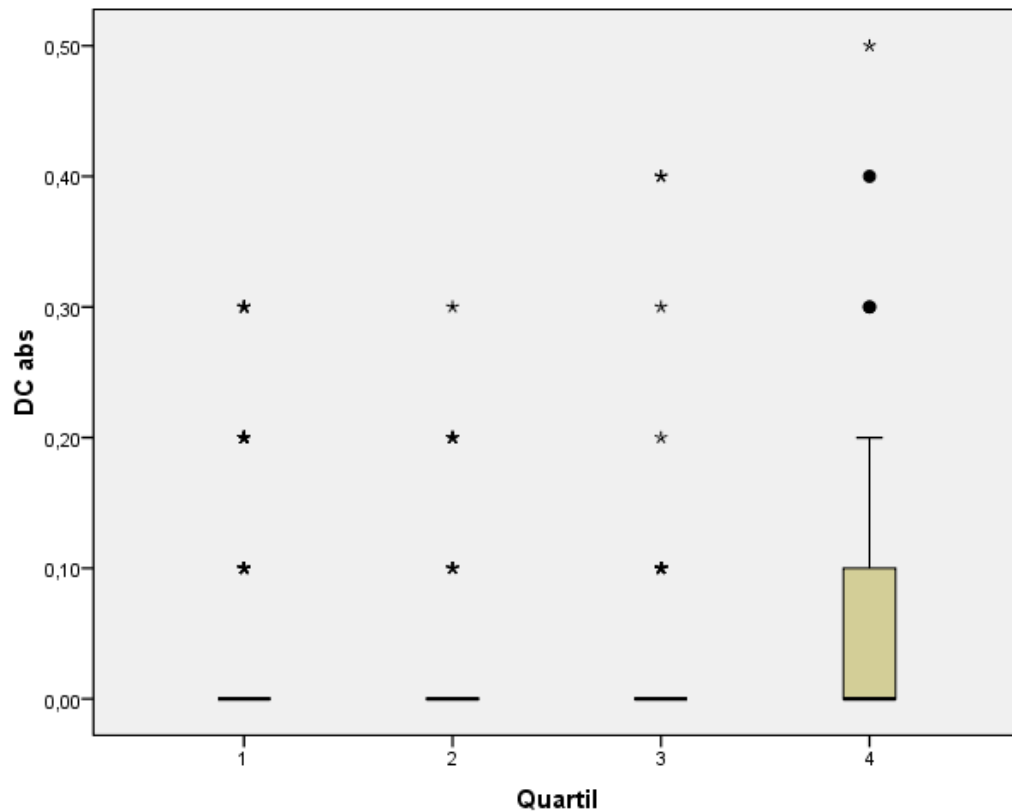


Abbildung 29: Boxplot mit Darstellung des NC_{abs} in mm^2 . Im Boxplot wurden zwei der extremen Ausreißer im Quartil 4 (Wert 1,00 und 3,60) zur besseren Darstellung entfernt.

DC_{abs} : kalzifizierter Anteil als absoluter Wert

In der Abbildung 30 sind die Mittelwerte der einzelnen absoluten Bestandteile in den Quartilen graphisch dargestellt.

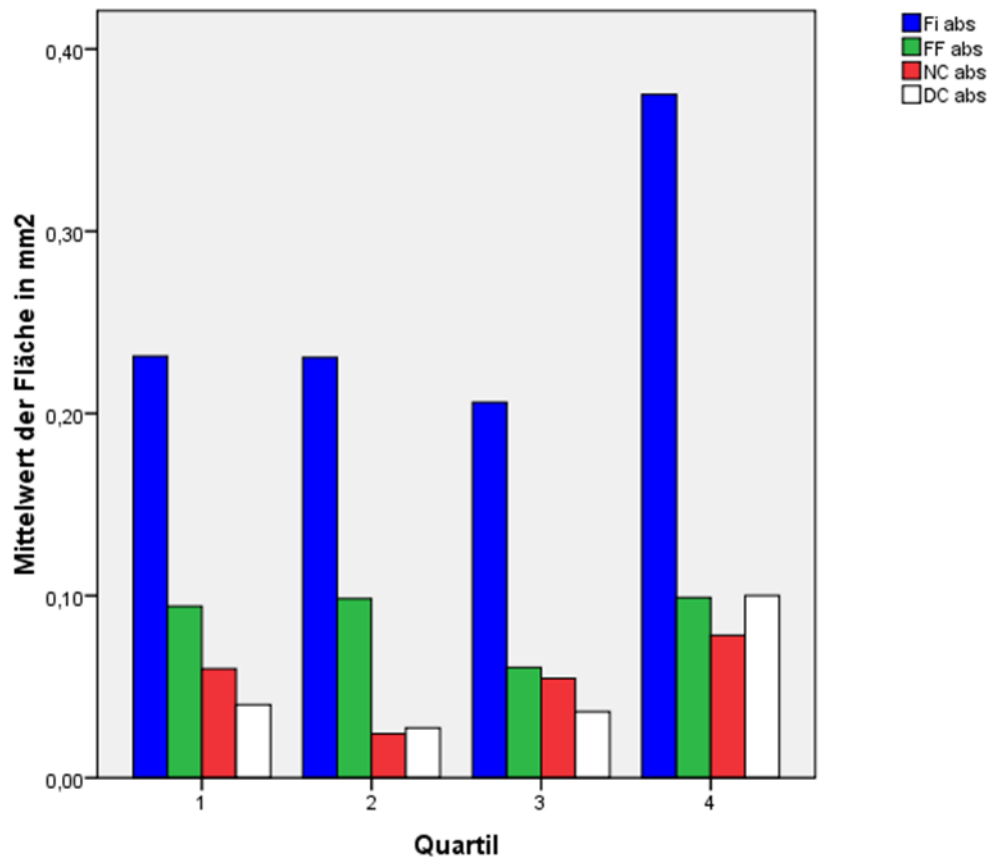


Abbildung 30: Graphische Darstellung der Mittelwerte der einzelnen absoluten Bestandteile im jeweiligen Quartil. Fi_{abs} und NC_{abs} zeigten einen signifikanten (p -Wert $< 0,05$), FF_{abs} (p -Wert = 0,24) und DC_{abs} (p -Wert = 0,10) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Quartilen.

Fi_{abs} : fibröser Anteil als absoluter Wert, FF_{abs} : fibrös-lipidreicher Anteil als absoluter Wert, NC_{abs} : nekrotischer Anteil als absoluter Wert, DC_{abs} : kalzifizierter Anteil als absoluter Wert.

3.4.2.2 Relative Plaquebestandteile

Tabelle 10 zeigt die einzelnen Werte der Fi_{rel} -Bestandteile. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen relativen Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p -Wert $< 0,05$). Abbildung 31 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,51	0,25	0,47	0,55	0,00	0,97
2	0,62	0,21	0,57	0,67	0,00	1,00
3	0,53	0,26	0,47	0,60	0,00	0,94
4	0,57	0,24	0,53	0,62	0,00	0,99

Tabelle 10: Darstellung des Fi_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil

Fi_{rel} : fibröser Anteil als relativer Wert

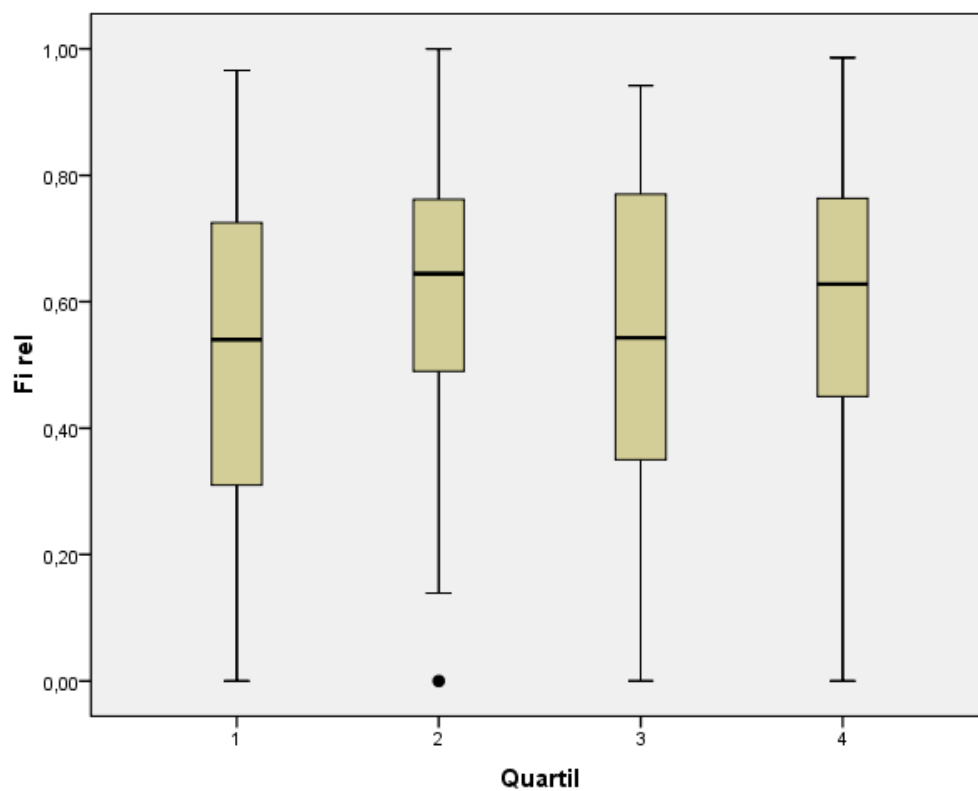


Abbildung 31: Boxplot mit Darstellung des Fi_{rel} in Prozent

Fi_{rel} : fibröser Anteil als relativer Wert

Tabelle 11 zeigt die einzelnen Werte der FF_{rel} -Bestandteile. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen relativen Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert < 0,05). Abbildung 32 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,30	0,29	0,25	0,35	0,00	1,00
2	0,24	0,22	0,19	0,30	0,00	0,86
3	0,21	0,26	0,14	0,27	0,00	1,00
4	0,22	0,21	0,18	0,27	0,00	0,89

Tabelle 11: Darstellung des FF_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil

FF_{rel} : fibrös-lipidreicher Anteil als relativer Wert

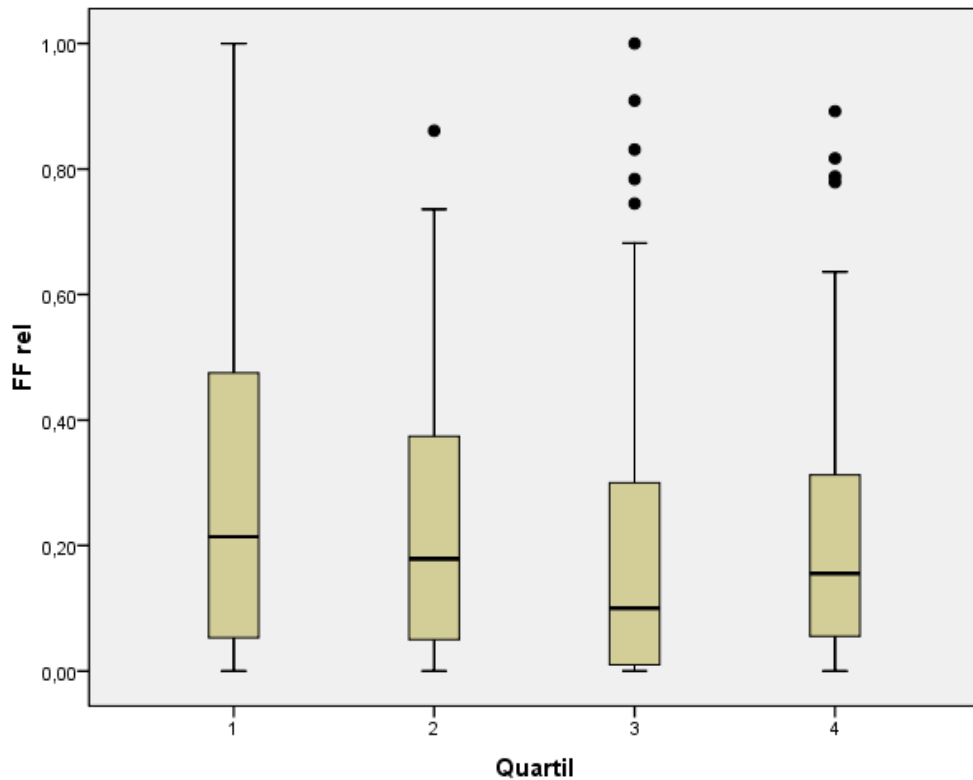


Abbildung 32: Boxplot mit Darstellung des FF_{rel} in Prozent

FF_{rel} : fibrös-lipidreicher Anteil als relativer Wert

Tabelle 12 zeigt die einzelnen Werte der NC_{rel} -Bestandteile. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen relativen Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert = 0,06). Abbildung 33 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,10	0,14	0,08	0,13	0,00	0,60
2	0,07	0,09	0,04	0,09	0,00	0,39
3	0,13	0,16	0,10	0,17	0,00	0,52
4	0,11	0,15	0,08	0,14	0,00	0,77

Tabelle 12: Darstellung des NC_{rel}-Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil

NC_{rel}: nekrotischer Anteil als relativer Wert

◆

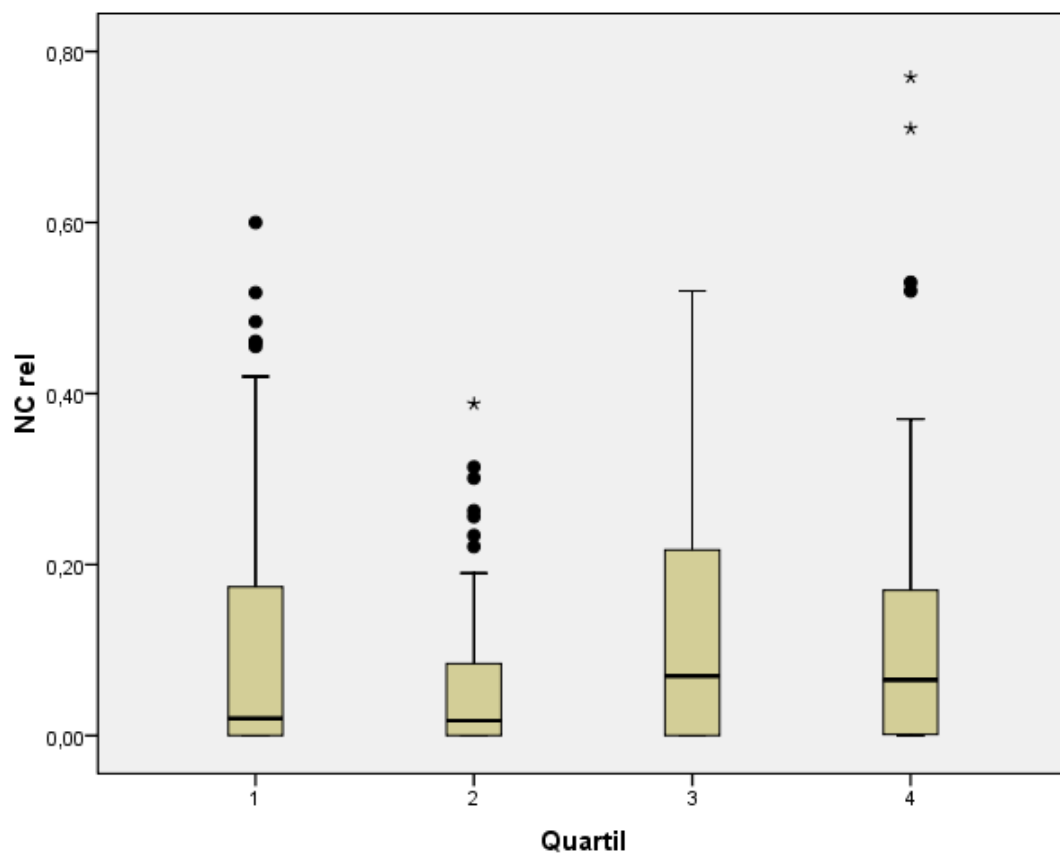


Abbildung 33: Boxplot mit Darstellung des NC_{rel} in Prozent

NC_{rel}: nekrotischer Anteil als relativer Wert

Tabelle 13 zeigt die einzelnen Werte der DC_{rel} -Bestandteile. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen relativen Plaquebestandteilen in Bezug auf das jeweilige Quartil (p-Wert = 0,34). Abbildung 34 stellt diese Werte in einem Boxplot dar.

Quartil	Mittelwert	Standard- abweichung	95% Konfidenzintervall		Min.	Max.
			Untere Grenze	Obere Grenze		
1	0,07	0,13	0,05	0,10	0,00	0,61
2	0,06	0,12	0,03	0,09	0,00	0,45
3	0,10	0,18	0,06	0,15	0,00	0,88
4	0,09	0,14	0,06	0,12	0,00	0,77

Tabelle 13: Darstellung des DC_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil

DC_{rel} : kalzifizierter Anteil als relativer Wert

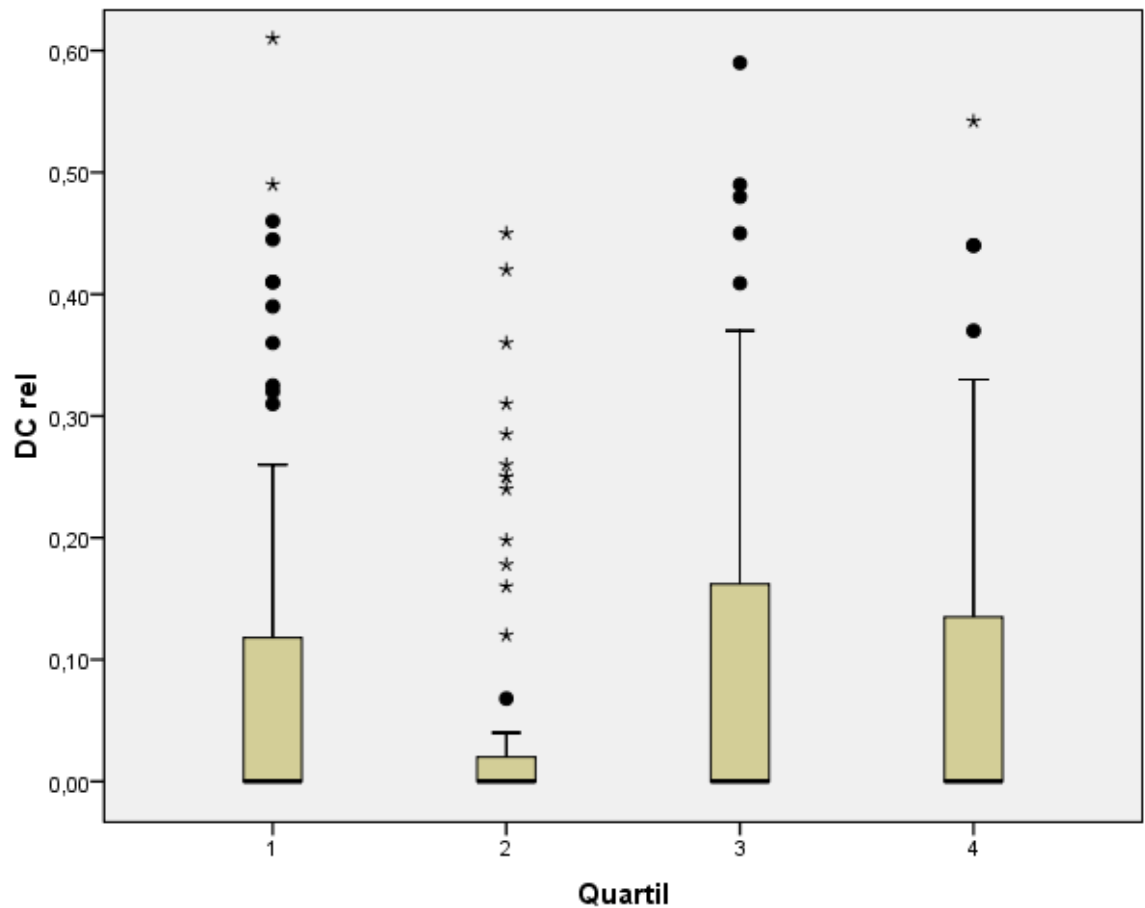


Abbildung 34: Boxplot mit Darstellung des DC_{rel} in Prozent. Im Boxplot wurde der extreme Ausreißer in Quartile 3 (Wert 0,88) und im Quartil 4 (Wert 0,77) zur besseren Darstellung entfernt.

DC_{rel} : kalzifizierter Anteil als relativer Wert

In der Abbildung 35 sind die Mittelwerte der einzelnen relativen Bestandteile in den Quartilen als Kuchendiagramm graphisch dargestellt.

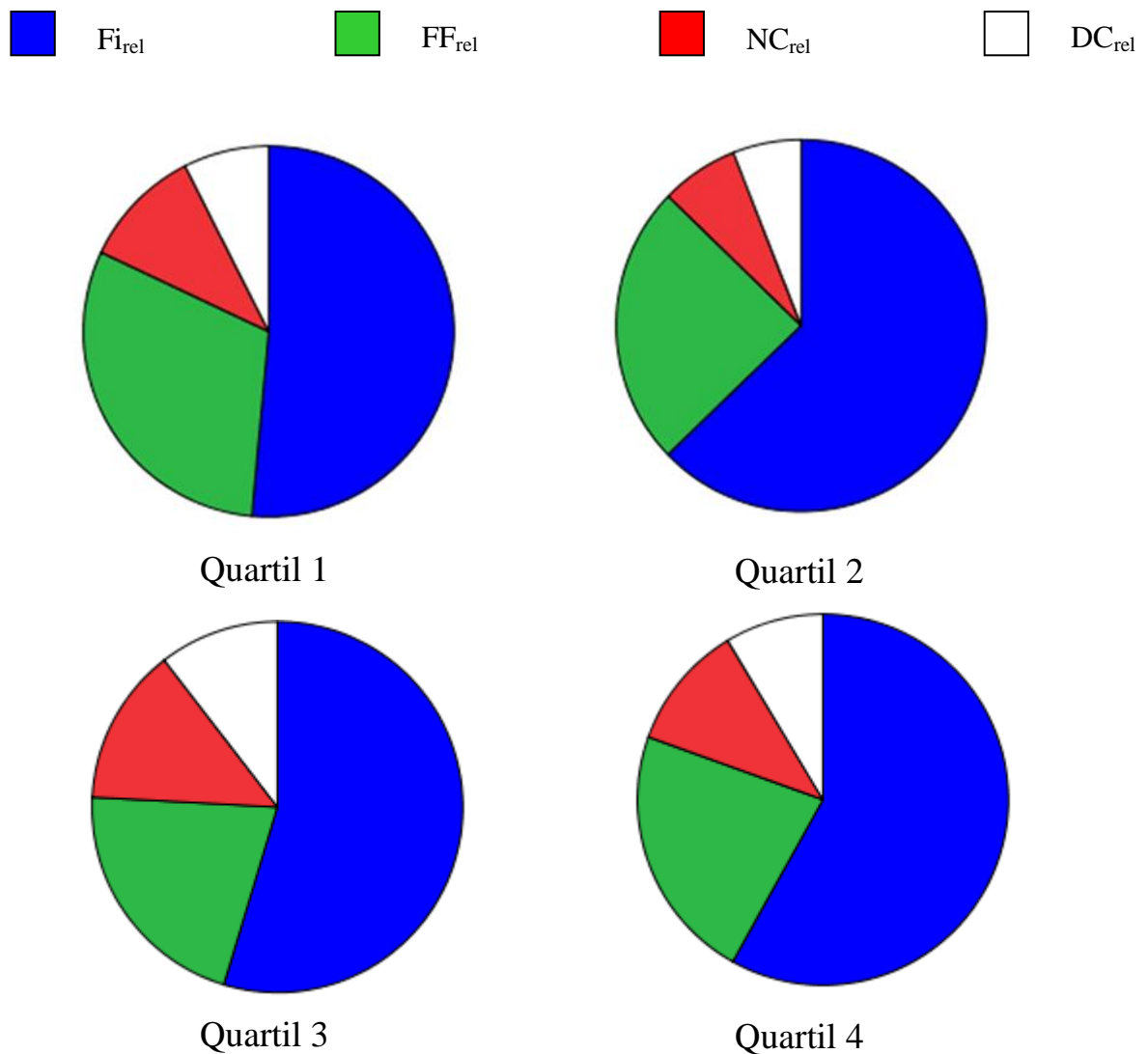


Abbildung 35: Graphische Darstellung als Kuchendiagramm der Mittelwerte der einzelnen relativen Bestandteile in den jeweiligen Quartilen. Fi_{rel} und FF_{rel} zeigten einen signifikanten (p -Wert $< 0,05$), NC_{rel} (p -Wert = 0,06) und DC_{rel} (p -Wert = 0,34) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Quartilen.

Fi_{rel} : fibröser Anteil als relativer Wert, FF_{rel} : fibrös-lipidreicher Anteil als relativer Wert, NC_{rel} : nekrotischer Anteil als relativer Wert, DC_{rel} : kalzifizierter Anteil als relativer Wert

4 Diskussion

4.1 Durchführbarkeit der Untersuchungen

4.1.1 Erstellung eines 3D-Modells

Das 3D-Modell wurde aus den Datensätzen der kardialen CTA segmentiert. Dies hat den Vorteil, dass keine invasive Untersuchung für die Erstellung eines 3D-Modells notwendig ist. Eine andere Methode ist, das 3D-Modell aus den IVUS-Bildern und der Koronarangiographie zu segmentieren. In anderen Studien wurde das 3D-Modell mit dieser Methode segmentiert^(7;20;70;71). Laban et al. entwickelten eine Methode, in der das Koronargefäß aus dem IVUS und der biplanen Koronarangiographie unter Berücksichtigung des räumlichen Verlaufs und der axionalen Drehung segmentiert werden kann. Diese Methode wurde als ANGUS bezeichnet⁽⁷²⁾. ANGUS wurde von Slager et al. als eine klinisch relevante, akkurate Methode mit einer hohen Erfolgsrate bezeichnet⁽⁷³⁾. Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass eine invasive Untersuchung durchgeführt werden muss, was bei Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risiko nicht vertretbar ist. Des Weiteren kann nur das Hauptgefäß ohne Seitenabgänge segmentiert werden. Dies führt zu einer deutlichen Veränderung des simulierten Flusses mit daraus resultierenden veränderten hämodynamischen Kräften.

Die Erstellung eines akkuraten 3D-Modells ist von besonders großer Bedeutung. Berthier et al. zeigten in einer Arbeit, in der sie drei unterschiedliche 3D-Modelle der gleichen RCA verglichen, dass eine Vereinfachung der Gefäßgeometrie zu einer deutlichen Veränderung der berechneten hämodynamischen Kräfte führt⁽⁷⁴⁾. Sie zeigten den enormen Unterschied der berechneten endothelialen Wandschubspannung zwischen dem gleichen 3D-Modell mit, und ohne einem „boundary layer“⁽⁷⁴⁾. In dieser Arbeit hatte das „boundary layer“ drei Schichten. Dies führt zu einer höheren Auflösung im Bereich der Gefäßwand. Verglichen mit anderen Studien wurde in dieser Arbeit ein deutlich feineres Gitternetz sowie „boundary layer“ erstellt^(61;74;75).

In dieser Arbeit konnten wir ein akkurates 3D-Modell aus den kardialen CTA-Datensätzen segmentieren. Diese 3D-Modelle waren für die Durchführung einer Flusssimulation geeignet.

4.1.2 Flusssimulation

Die endotheliale Wandschubspannung kann nicht direkt in-vivo gemessen werden, sondern wird nach Durchführung einer Flusssimulation berechnet. Die Flusssimulation von physiologischem Blut in einem physiologischem Gefäßbett (elastische Gefäße, bewegende Organe) ist zeitintensiv und benötigt eine enorme Rechenleistung. Aus diesem Grund wurden die rheologischen Eigenschaften des Blutes vereinfacht.

Die Simulation wurde mit einer konstanten Geschwindigkeit am Ostium durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass der Blutstrom ein pulsatile Flussprofil hat. Die Koronararterien werden hauptsächlich während der Diastole perfundiert. Da die Länge der Diastole von der Herzfrequenz abhängt, ändert sich dementsprechend das Flussprofil. Diese patientenabhängigen Parameter wurden vereinfacht. Die konstante Flussgeschwindigkeit wurde mit 0,17 m/s definiert. Dieser Wert stellt einen Mittelwert aus der aktuellen Literatur bei Koronararterien ohne ostiale Stenosen dar^(57;58).

Die Blutdichte hängt von den einzelnen Blutbestandteilen ab, insbesondere von den zellulären Bestandteilen, d.h. dem Hämatokrit und der Gesamteiweißkonzentration. Diese Parameter sind patientenabhängig und wurden zur Vereinfachung vereinheitlicht. Basierend auf einer aktuellen Literaturrecherche über Studien, in denen die endotheliale Wandschubspannung berechnet wurde, wurde eine Blutdichte von 1055 Kg/m³ festgelegt⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

Blut ist eine nicht-newtonische Flüssigkeit (dynamische Viskosität, nicht-laminares Fließverhalten). Die Simulation einer nicht-newtonischen Flüssigkeit ist sehr aufwändig. Zur Vereinfachung wurde das Blut als newtonische Flüssigkeit definiert. In einigen Studien zur Berechnung der endothelialen Wandschubspannung aus Blutflusssimulationen zeigte sich, dass die endotheliale Wandschubspannung annäherungsweise zwischen beiden Modellen in Bereichen von mittleren und hohen endothelialen Wandschubspannungswerten übereinstimmt, jedoch im Bereich von niedriger endothelialer Wandschubspannung das nicht-newtonische Modell bevorzugt werden sollte^(76;77).

Vor Durchführung der Simulation muss der prozentuale Anteil des Volumens, der durch die Gefäßabzweigungen fließt, definiert werden. Dazu wurde Murray's law verwendet^(59;63;64). Murray et al. veröffentlichten ihre Arbeit im Jahre 1926, in der sie das prozentuale Verhältnis der Volumina an Abzweigungen berechneten. In dieser Studie zeigte sie, dass an Abzweigungen der Radius des Hauptgefäßes mit der Potenz der Hochzahl drei die Summe der Radii der Abzweigungen mit der Potenz der Hochzahl drei entspricht (Formel in Abschnitt 2.4.4). In einer aktuelleren experimentellen Studie an den Koronararterien zeigte sich, dass die Potenz der Hochzahl drei nicht der Realität entspricht, sondern dass die Hochzahl annäherungsweise 2,2 ist⁽⁷⁸⁾. Dies konnte in einer anderen Studie bestätigt werden. In dieser Studie zeigte sich, dass bei Anwendung von Murray's law die fließenden Volumina in den Gefäßabzweigungen unterschätzt werden, was zu einer durchschnittlich höheren endothelialen Wandschubspannung bei Flusssimulationen führt⁽⁷⁹⁾. Auch wurden die kleinen Seitenäste am Hauptgefäß nicht segmentiert was zu einer Veränderung der Strömung im Gefäß führte.

Der Blutfluss wurde als laminar definiert. In-vivo ist dies jedoch nicht immer der Fall, da sich auch Turbulenzen, z.B. an Bifurkationen, bilden können. Ein turbulenter Blutfluss bildet sich, wenn die Reynoldszahl einen kritischen Wert überschreitet. Beim Blut ist dieser kritische Wert größer 2000⁽²⁰⁾. Die Reynoldszahl (Re) [dimensionslos] hängt vom Gefäßdurchmesser (d) [m], der Geschwindigkeit (\mathcal{V}) [m/s], und der kinematischen Viskosität (ν_k) [m²/s] des Blutes ab.

$$Re = \frac{\mathcal{V} \cdot d}{\nu_k}$$

Boutsianis et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass die Reynoldszahl in einem koronaren 3D-Modell, bei nicht vorhandenen hämodynamisch relevanten Stenosen, einen maximalen Wert von knapp 200 erreicht⁽⁶¹⁾. Bezogen auf diese Arbeit, in der keine Gefäße mit höhergradigen Stenosen eingeschlossen wurden, kann dementsprechend von einem laminaren Fluss ausgegangen werden.

Durch diese Vereinfachungen kommt es mit großer Wahrscheinlichkeit zu Abweichungen der absoluten Werte gegenüber der realen Situation in-vivo. Diese

Vereinfachungen wurden jedoch in vielen anderen aktuellen Studien von unterschiedlichen Arbeitsgruppen durchgeführt^(5;20;61;62;74;75). In der aktuellen Literatur findet sich keine Studie, die eine Blutflusssimulation mit einem physiologischen 3D-Modell und physiologischen rheologischen Eigenschaften des Blutes durchgeführt hat. D.h., dass die in dieser Arbeit berechneten Werte genauso aussagekräftig sind wie die Werte in den Studien der aktuellen Literatur.

In dieser Arbeit konnte in allen segmentierten 3D-Modellen aus kardialen CTA-Datensätzen die Berechnung der endothelialen Wandschubspannung nach einer Blutflusssimulation erfolgreich durchgeführt werden.

4.2 Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaqueverteilung

Die endotheliale Wandschubspannung wurde in Quartile unterteilt, um den Effekt der Verkleinerung der Gefäßdurchmesser sowie den Effekt der vereinfachten rheologischen Eigenschaften des simulierten Blutmodells und deren Effekte auf die absolute endotheliale Wandschubspannungswerte zu relativieren. Dies führt jedoch dazu, dass 25% der Gefäßoberfläche einer niedrigen endothelialen Wandschubspannung (Quartil 1) ausgesetzt sein muss, auch wenn dies in-vivo nicht der Fall sein muss. Die mittlere endotheliale Wandschubspannung in Quartil 1 war $0,73 \pm 0,30$ Pa (0,02 – 1,08 Pa). In der aktuellen Literatur wird die niedrige endotheliale Wandschubspannung unterschiedlich definiert und reicht von Werten kleiner 0,4 Pa⁽⁸⁰⁾ bis kleiner 1,0 Pa^(7;71;81;82). Dies entspricht den Werten der niedrigen endothelialen Wandschubspannung in dieser Arbeit. Dementsprechend kann der Effekt der Quartilunterteilung auf die Einteilung der Höhe der endothelialen Wandschubspannung vernachlässigt werden.

In dieser Arbeit zeigte sich, dass Plaque signifikant am häufigsten in dem Quartil 1 gefolgt von dem Quartil 4 vorkam. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur, die besagen, dass Plaque am häufigsten in Bereichen mit niedriger endothelialer Wandschubspannung vorkommt^(15;20;70). Des Weiteren zeigte sich der IMK in Quartil 1 gefolgt von Quartil 4 am größten. Der Effekt der niedrigen

endothelialen Wandschubspannung wurde in mehreren Studien untersucht und wurde in Abschnitt 1.2.3 erläutert.

In einer aktuellen großen klinischen Studie wurde die niedrige endotheliale Wandschubspannung als wichtiger Risikofaktor für die Zunahme der Plaquelast sowie für die Entwicklung von klinisch relevanten atherosklerotischen Läsionen bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom, trotz optimaler medikamentöser atheroprotektiver Therapie, beschrieben⁽⁷¹⁾. Dies unterstreicht die große Bedeutung der niedrigen endothelialen Wandschubspannung und vor allem deren klinische Relevanz.

Stone et al. beobachteten in ihrer seriellen in-vivo Studie am Menschen, dass in Bereichen, in denen eine niedrige endotheliale Wandschubspannung herrscht, eine signifikante Zunahme der Plaquedicke (IMK) innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten vorkommt⁽⁸³⁾.

In wenigen Studien wurde beobachtet, dass die hohe endotheliale Wandschubspannung ein Risikofaktor für die Entwicklung von Hochrisiko-Läsionen ist, und es in diesen Bereichen zu gehäuftem Plaquerupturen kommt^(82;84). Diese Beobachtung konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden⁽⁷¹⁾. In dieser Arbeit zeigte sich jedoch, dass in Bereichen mit hoher endothelialer Wandschubspannung am zweithäufigsten Plaque vorhanden war und der IMK am zweitgrößten war. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass es in Bereichen mit niedriger endothelialer Wandschubspannung zu einer Zunahme der Plaquelast kommt, was im weiteren Verlauf zur einer Lumenobstruktion führt. Diese Lumenobstruktion führt zu einer Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit in diesem Bereich, was dann zu einer erhöhten endothelialen Wandschubspannung führt.

4.3 Zusammenhang der endothelialen Wandschubspannung und der Plaquezusammensetzung

Zur Beurteilung der Gefäßwand, der atherosklerotischen Plaques und deren Bestandteile wäre die Histologie die beste verfügbare Methode. Da es sich in dieser Studie um eine in-vivo Studie am Menschen handelt, ist eine histologische Beurteilung der Gefäße nicht möglich. Eine Alternative dazu ist der IVUS mit der Radiofrequenzanalyse. Der IVUS mit der Radiofrequenzanalyse ist derzeit der Goldstandard zur Beurteilung des Gefäßwandaufbaus sowie zur Unterscheidung der einzelnen Plaquekomponenten in-

vivo. Dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden^(40-42;85). Der IVUS mit der Radiofrequenzanalyse ist eine sichere Untersuchung. Die häufigste Komplikation ist ein passagerer Koronarspasmus, der mittels intrakoronarem Nitroglycerin schnell durchbrochen werden kann⁽⁶⁵⁾.

In der aktuellen Literatur findet man einige Studien, die IVUS in Kombination mit CFD verwendet haben. Jedoch wurde bei sehr wenigen Studien die Radiofrequenzanalyse zur Bestimmung der Plaquezusammensetzung benutzt, um diese Werte mit der endothelialen Wandschubspannung zu korrelieren^(71;86).

Die Plaquelast, definiert als die Summe der Plaquefläche der einzelnen Plaquebestandteilen, war in Quartil 4 mit 60,00 mm², gefolgt von Quartil 1 mit 58,3 mm² am größten. Dies könnte auch, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, durch die Zunahme der Lumenobstruktion und die dadurch hervorgerufene Erhöhung der endothelialen Wandschubspannung bedingt sein. Die Plaquelast in Quartil 2 und 3 betrug 23,6 mm². Dies deutet darauf hin, dass eine mittlere endotheliale Wandschubspannung einen atheroprotektiven Faktor darstellen könnte. Dies wurde in einigen Studien beschrieben^(71;86).

Samady et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Plaquelast bzw. Plaquezusammensetzung und der endothelialen Wandschubspannung. Es handelte sich hierbei um eine serielle Untersuchung mit einem Abstand von sechs Monaten am Menschen in-vivo. Es zeigte sich, dass in Bereichen mit einer niedrigen endothelialen Wandschubspannung eine signifikante, zunehmende Plaquelast innerhalb dieser sechs Monate vorkam. In Bereichen mit einer intermediären und hohen endothelialen Wandschubspannung zeigte sich eine signifikante Abnahme der Plaquelast, welche durch eine neu begonnene, hochdosierte Statintherapie verursacht sein könnte. Bezüglich der einzelnen Plaquezusammensetzung zeigte sich eine signifikante Zunahme des NC_{abs} in Bereichen mit niedriger endothelialer Wandschubspannung, verglichen mit den Bereichen der intermediären endothelialen Wandschubspannung. In Bereichen mit hoher endothelialer Wandschubspannung zeigte sich eine signifikante Zunahme des NC_{abs} und DC_{abs} bei gleichzeitiger signifikanter Abnahme des FF_{abs} und Fi_{abs} , verglichen mit den Bereichen der intermediären endothelialen Wandschubspannung. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Abnahme von Fi_{abs} und FF_{abs} und Zunahme von DC_{abs} beim Vergleich zwischen niedriger und hoher endothelialer

Wandschubspannung. Bezüglich der anderen Bestandteile zeigte sich kein Unterschied. Die Unterschiede der relativen Bestandteile wurden nicht untersucht⁽⁸²⁾. In dieser Arbeit zeigte sich, verglichen mit den Ergebnissen von Samdy et al., dass der NC_{abs} sowie DC_{abs} zwischen Quartil 1 und 4 deutlich zunimmt. Allerdings ist der Unterschied des DC_{abs} -Anteils in dieser Arbeit nicht signifikant (p -Wert = 0,10). Eine Abnahme des Fi_{abs} zwischen niedriger und hoher endothelialer Wandschubspannung zeigte sich in dieser Arbeit nicht.

Eshtehardi et al. zeigten, dass, je niedriger die endotheliale Wandschubspannung ist, desto höher ist der Anteil an NC_{rel} und DC_{rel} . Der Unterschied des Fi_{rel} - und FF_{rel} -Anteils war nicht signifikant⁽⁸⁶⁾. In dieser Arbeit konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden.

4.4 Limitationen

Diese Arbeit wurde mit insgesamt elf Gefäßen durchgeführt. Die Anzahl der Gefäße ist gering, was zu einer eingeschränkten Aussagekraft der erzielten Ergebnisse führt. Um diese Ergebnisse validieren zu können, sollte ein größeres Patientenkollektiv analysiert werden.

Während der Segmentation zeigte sich eine geringe Verkleinerung der Gefäßdiameter. Des Weiteren wurde das extrahierte 3D-Modell als starr definiert. Das Herz ist ein sich bewegendes Organ, was zu einer Mitbewegung der Koronararterien führt. Die Koronararterien können zur Steigerung der Koronardurchblutung dilatieren. Diese Eigenbewegung und Dilatation führen zu einer Veränderung des Flussprofils und der daraus berechneten physikalischen Kräfte, was in dieser Studie vernachlässigt wurde.

Zur Einsparung der Rechenzyklen wurden die rheologischen Eigenschaften des Blutes vereinfacht (siehe Abschnitt 2.4.4). Blut wurde als newtonische Flüssigkeit mit einer konstanten Dichte und Viskosität definiert. Das Flussverhalten wurde als laminar vorgegeben. Die Blutflussgeschwindigkeit wurde als stetig mit einer konstanten Geschwindigkeit festgelegt, obwohl es sich in-vivo um einen pulsatilen Fluss handelt. Diese Vereinfachung beeinflusst die berechneten Daten. Um die Aussagefähigkeit zu erhöhen, sollte ein physiologischeres Modell simuliert werden. Dies wurde bereits in

unserer Arbeitsgruppe teilweise umgesetzt. In der aktuellen Literatur findet man jedoch keine Studie, die die Überlegenheit aufwendigerer physiologischer Modelle bezüglich der Korrelation von endothelialer Wandschubspannung mit Plaque belegt.

Die Korrelation zwischen dem 3D-Modell und den IVUS-Bildern wurde manuell durchgeführt. Dies kann zu einer Ungenauigkeit führen. Um eine bessere Korrelation durchführen zu können, sollte eine automatische Koregistrierung während der IVUS-Aufnahme erfolgen bzw. ein Programm entwickelt werden, das semiautomatisch nach manueller Vorgabe von eindeutigen Landmarken die Korrelation durchführt. Ein solches Programm wird aktuell in Kooperation mit der Technischen Universität München und der Sabanci Universität in Istanbul entwickelt.

Das Vorhandensein von Plaque und deren Bestandteile wurde mittels IVUS untersucht. Die Histologie ist jedoch die bessere Methode. Da es sich in dieser Arbeit um eine in-vivo Studie am Menschen handelt, ist eine Histologie zur Beurteilung der Plaque nicht möglich. Thim et al. zeigten in ihrer aktuellen Studie, dass der mittels Radiofrequenzanalyse berechnete NC-Anteil nicht mit der Histologie übereinstimmt⁽⁸⁷⁾. Dementsprechend stellt die Radiofrequenzanalyse auch eine Fehlerquelle dar, die die Ergebnisse der einzelnen Plaquebestandteile verfälschen könnte.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang der mittels CFD berechneten endothelialen Wandschubspannung und der Verteilung und Zusammensetzung der koronaren atherosklerotischen Plaques in-vivo bei Patienten mit dem V.a. eine KHK untersucht. Das 3D-Modell wurde aus CTA-Datensätzen extrahiert. Dieses 3D-Modell wurde mit Hilfe von speziellen Softwarepaketen bearbeitet. Aus dem 3D-Modell wurde ein mit Tetraedern und ein mit „boundary layer“ versehenes Volumen definiert. In diesem Volumen wurde ein Blutfluss simuliert, um die endotheliale Wandschubspannung berechnen zu können. Das Vorhandensein von Plaque wurde mittels IVUS nachgewiesen. Plaque wurde als ein $IMK \geq 0,3$ mm definiert. Die Plaquezusammensetzung wurde mittels Radiofrequenzanalyse bestimmt. Die Korrelation der IVUS-Frames mit dem 3D-Modell erfolgte manuell anhand von charakteristischen Merkmalen und Positionskontrolle der IVUS-Sonde.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die endotheliale Wandschubspannung aus 3D-Modellen, die aus kardialen CTA-Datensätzen segmentiert wurden, berechnet werden kann. Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der niedrigen endothelialen Wandschubspannung und dem Plaquevorkommen, sowie der Größe des IMKs nachgewiesen werden. Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Fi_{abs} -, NC_{abs} - sowie Fi_{rel} - und FF_{rel} -Bestandteile in Abhängigkeit der endothelialen Wandschubspannung.

Trotz der geringen Anzahl der untersuchten Gefäße und der vereinfachten Flusssimulation zeigte diese Arbeit diesen Zusammenhang. Dementsprechend sollte zur weiteren Validierung eine größer angelegte Studie folgen, in der die hier erwähnten Limitationen so weit wie möglich behoben werden.

6 Ausblick

Die rasante Zunahme der Rechenleistung sowie die Verbesserung der medizinischen Geräte, z.B. Mehrzeilen-Computertomographen könnte in Zukunft die Durchführbarkeit einer Flusssimulation deutlich erleichtern. Dementsprechend könnten physiologischere Flussmodelle simuliert werden. Auch könnte durch die Verkürzung der Rechendauer die Akzeptanz im klinischen Alltag gesteigert werden.

Im klinischen Bereich könnte die Berechnung der endothelialen Wandschubspannung die Identifikation von Hochrisiko-Läsionen erleichtern. Zeigen sich in der koronaren CTA oder in der Koronarangiographie leichtgradige Stenosierungen in Bereichen mit einer niedrigen endothelialen Wandschubspannung, könnte ggf. zur weiteren Abklärung ein IVUS mit Radiofrequenzanalyse erfolgen. Je nach den Ergebnissen aller Untersuchungen, könnte dann eine perkutane transluminale Angioplastie, ggf. mit Stentimplantation, erfolgen. Dieses Vorgehen könnte die Anzahl der nicht erkannten Hochrisiko-Läsionen verringern, die bei der invasiven Untersuchung keine höhergradige Stenosierung aufweisen, jedoch eine hohe Plaquelast haben und in Bereichen einer niedrigen endothelialen Wandschubspannung liegen. Dadurch könnte die Anzahl der akuten Koronarsyndrome evtl. reduziert werden, was zu einer deutlichen Prognoseverbesserung führen könnte. Da es sich bei der Berechnung der endothelialen Wandschubspannung um ein nicht invasives Verfahren handelt, würden die Patienten keinem weiterem Risiko ausgesetzt werden, was die Akzeptanz dieser Methode erhöhen könnte.

Einen ähnlichen Ansatz zeigte eine prospektive Studie von Min et al., in der die Möglichkeit einer nicht invasiven Fractional-Flow-Reserve-Messung (FFR_{CT}) mittels CFD untersucht wurde. Die 3D-Modelle der Koronargefäße wurden, wie in dieser Arbeit, aus kardialen CTA-Datensätzen segmentiert. Sie konnten zeigen, dass im Vergleich zur invasiven FFR-Messung die nicht-invasive FFR_{CT} -Messung eine hohe Übereinstimmung hatte⁽⁸⁸⁾. Diese Studie beweist, dass die Berechnungen der physikalischen Kräfte, z.B. der endothelialen Wandschubspannung mittels CFD, bereits jetzt eine hohe klinische Relevanz haben und in Zukunft in prospektiven Multi-Center-Studien weiter erforscht werden sollten, um den Nutzen dieser nicht invasiven Verfahren unseren Patienten zugänglich zu machen.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien	13
Tabelle 2: Patientencharakteristika	30
Tabelle 3: Darstellung der berechneten endothelialen Wandschubspannung in Pascal bezogen auf das einzelne Quartil	36
Tabelle 4: Darstellung des gemessenen Intima-Media-Komplexes (IMK) in mm bezogen auf das einzelne Quartil	37
Tabelle 5: Darstellung der absoluten und relativen Werte der einzelnen Plaquebestandteile	43
Tabelle 6: Darstellung des Fi_{abs} -Bestandteils in mm^2 bezogen auf das jeweilige Quartil	44
Tabelle 7: Darstellung des FF_{abs} -Bestandteils in mm^2 bezogen auf das jeweilige Quartil	45
Tabelle 8: Darstellung des NC_{abs} -Bestandteils in mm^2 bezogen auf das jeweilige Quartil	47
Tabelle 9: Darstellung des DC_{abs} -Bestandteils in mm^2 bezogen auf das jeweilige Quartil	48
Tabelle 10: Darstellung des Fi_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil	51
Tabelle 11: Darstellung des FF_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil	52
Tabelle 12: Darstellung des NC_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil	54
Tabelle 13: Darstellung des DC_{rel} -Bestandteils in Prozent bezogen auf das jeweilige Quartil	55

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopisches Bild einer Arterie (65fache Vergrößerung). Links in Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Man erkennt die drei Schichten sowie die Lamina elastica interna. Rechts in Resorcin-Fuchsin-Färbung. In dieser Färbung werden die elastischen Fasern hervorgehoben ⁽³⁾	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Querschnitts einer RIVA in unterschiedlichen Stadien der Atherosklerose ⁽⁸⁾	3
Abbildung 3: Verschiedene Wege der Mechanotransduktion ⁽²⁰⁾	5
Abbildung 4: Flusssimulation der Luftzirkulation innerhalb eines 16-Zell Batteriemoduls. Farblich abgebildet ist die Temperaturdifferenz innerhalb des Moduls ⁽⁴⁴⁾	8
Abbildung 5: IVUS-Bild aus einem proximalen RIVA. Zu sehen ist eine kalzifizierende Plaque in der rechten Hälfte des Gefäßes (blauer Pfeil) mit dorsaler Schallauslöschung.	10
Abbildung 6: Volcano S5	15
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Eagle Eye Gold Katheters.....	15
Abbildung 8: Positionskontrolle der eingeführten IVUS-Sonde (Eagle Eye Gold Katheter) in einer rechten Koronararterie (RCA). Im linken Teil des Bildes liegt die Sonde distal, im rechten Teil proximal im Gefäß. Der schwarze Kreis markiert jeweils die Sondenspitze.	17
Abbildung 9: 3D-Modell eines Koronarbaums, das aus einem CTA-Datensatz extrahiert worden ist.....	18
Abbildung 10: Zugeschnittene RCA aus dem Koronarbaum von Abbildung 9	18
Abbildung 11: 3D-Gefäßmodell einer RCA (Abbildung 10). Teil A zeigt das Ostium (Einlass) der RCA mit zwei Gefäßabzweigungen. Teil B zeigt die Vergrößerung eines Teilausschnitts einer Gefäßabzweigung aus Teil A. In Teil B sieht man die aus drei Reihen bestehende Grenzschicht und das mit Tetraedern vernetzte Volumen.....	21
Abbildung 12: Farbkodierte Darstellung der endothelialen Wandschubspannung in einer RCA, wobei die blauen Areale Bereiche mit niedriger-, und die roten Areale Bereiche mit hoher endothelialer Wandschubspannung darstellen.	24
Abbildung 13: Darstellung der Gefäßoberfläche als 3D-Modell des jeweiligen Quartils	25
Abbildung 14: Ausgemessene RCA aus Abbildung 10. Die dicken Pfeile markieren Landmarken, deren Zuordnung im IVUS eindeutig ist. Zwischen den Landmarken werden in 0,5 mm Abständen Markierungen gesetzt.	26
Abbildung 15: Aufteilung eines axialen Bildes in 12 Bereiche zur besseren axialen Korrelation	26
Abbildung 16: IVUS-Frame mit Messung des IMK (roter Strich) im axialen Bereich	27

Abbildung 17: Patienten- bzw. Gefäßzahl.....	29
Abbildung 18: Eine Artefakt-überlagerte RCA. Das rekonstruierte Gefäß imponiert zusammengedrückt, besitzt keine glatte Oberfläche, und ist distal bei fehlender Kontrastierung abgeschnitten.	32
Abbildung 19: CTA-Quellbilder der segmentierten RCA aus Abbildung 18. Im roten Kreis erkennt man die schlechte Kontrastierung der RCA im Verlauf der sechs aufeinanderfolgenden Frames.....	33
Abbildung 20: Darstellung von kleinen „Ausziehungen“ (Bereich im schwarzen Kreis) im Bereich von kleinen Gefäßabgängen an einer RCA.....	34
Abbildung 21: Korrelation zwischen dem Quartil und den IVUS-Bildern. Die Nummerierung kennzeichnet die Quartilenzugehörigkeit.	35
Abbildung 22: Boxplot mit Darstellung des Intima-Media-Komplexes (IMK) in mm in Bezug auf das einzelne Quartil	38
Abbildung 23: Darstellung des Vorhandenseins von Plaque bezogen auf das einzelne Quartil.....	39
Abbildung 24: Boxplot mit Darstellung der absoluten Bestandteile in mm ² . Im Boxplot wurde der extreme Ausreißer in DC _{abs} (Wert 3,6) zur besseren Darstellung entfernt....	41
Abbildung 25: Kuchendiagramm mit Darstellung der relativen Bestandteile.....	42
Abbildung 26: Boxplot mit Darstellung des Fi _{abs} in mm ²	44
Abbildung 27: Boxplot mit Darstellung des FF _{abs} in mm ²	46
Abbildung 28: Boxplot mit Darstellung des NC _{abs} in mm ² . Im Boxplot wurde der extreme Ausreißer im Quartil 4 (Wert 0,80) zur besseren Darstellung entfernt.....	47
Abbildung 29: Boxplot mit Darstellung des NC _{abs} in mm ² . Im Boxplot wurden zwei der extremen Ausreißer im Quartil 4 (Wert 1,00 und 3,60) zur besseren Darstellung entfernt.....	49
Abbildung 30: Graphische Darstellung der Mittelwerte der einzelnen absoluten Bestandteile im jeweiligen Quartil. Fi _{abs} und NC _{abs} zeigten einen signifikanten (p-Wert < 0,05), FF _{abs} (p-Wert = 0,24) und DC _{abs} (p-Wert = 0,10) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Quartilen.	50
Abbildung 31: Boxplot mit Darstellung des Fi _{rel} in Prozent.....	51
Abbildung 32: Boxplot mit Darstellung des FF _{rel} in Prozent	53
Abbildung 33: Boxplot mit Darstellung des NC _{rel} in Prozent	54
Abbildung 34: Boxplot mit Darstellung des DC _{rel} in Prozent. Im Boxplot wurde der extreme Ausreißer in Quartile 3 (Wert 0,88) und im Quartil 4 (Wert 0,77) zur besseren Darstellung entfernt.	56
Abbildung 35: Graphische Darstellung als Kuchendiagramm der Mittelwerte der einzelnen relativen Bestandteile in den jeweiligen Quartilen. Fi _{rel} und FF _{rel} zeigten einen signifikanten (p-Wert < 0,05), NC _{rel} (p-Wert = 0,06) und DC _{rel} (p-Wert = 0,34) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Quartilen.	57

9 Abkürzungsverzeichnis

μ	Viskosität
μm	Mikrometer
3D-Modell	dreidimensionales Modell
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CFD	Computational Fluid Dynamics
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie Angiographie
d.h.	das heißt
dB	Dezibel
EKG	Elektrokardiographie
eNOS	endotheliales stickstoffmonoxidbildendes Gen
ET-1	Endothelin-1
F	French
HE	Hounsfield-Einheit
i.v.	intravenös
IMK	Intima-Media-Komplex
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density Lipoprotein

Max.	Maximal
Min.	Minimal
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
NF-κB	Nekrosefaktor-κB
NO	Stickstoffmonoxid
NURD	non-uniform rotation distortion
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCA	rechte Koronararterie
RCx	Ramus circumflexus
RF	Radiofrequenzanalyse
RIVA	Ramus interventrikulares anterior
s	Sekunde
SREBP	sterol regulatory elements binding protein
u.a.	unter anderem
VH	virtuelle Histologie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
τ	Schubspannung

10 Literaturverzeichnis

- (1) World Health Organization. Classification of Atherosclerotic Lesions. 1958. Report No.: 143.
- (2) Aschoff L. Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. New York: Macmillan 1933.
- (3) Welsch U. Lehrbuch Histologie. 2003.
- (4) Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994 May;89(5):2462-78.
- (5) Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark ME, Sonka M, Wahle A, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation* 2003 Jul 29;108(4):438-44.
- (6) Cornhill JF, Herderick EE, Stary HC. Topography of human aortic sudanophilic lesions. *Monogr Atheroscler* 1990;15:13-9.
- (7) Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008 Feb 26;117(8):993-1002.
- (8) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 Sep;15(9):1512-31.
- (9) Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature* 1969 Sep 13;223(5211):1159-60.
- (10) Moore JE, Jr., Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994 Oct;110(2):225-40.
- (11) Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985 May;5(3):293-302.

- (12) Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990 Apr;66(4):1045-66.
- (13) Wentzel JJ, Corti R, Fayad ZA, Wisdom P, Macaluso F, Winkelman MO, et al. Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta? Human study using serial magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005 Mar 15;45(6):846-54.
- (14) Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, Van der Giessen WJ, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation* 2001 Apr 3;103(13):1740-5.
- (15) Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark ME, Sonka M, Wahle A, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation* 2003 Jul 29;108(4):438-44.
- (16) Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2011 Feb;214(2):249-56.
- (17) Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 May;18(5):677-85.
- (18) Li YS, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech* 2005 Oct;38(10):1949-71.
- (19) Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006 Apr;259(4):381-92.
- (20) Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jun 26;49(25):2379-93.
- (21) Lam CF, Peterson TE, Richardson DM, Croatt AJ, d'Uscio LV, Nath KA, et al. Increased blood flow causes coordinated upregulation of arterial eNOS and biosynthesis of tetrahydrobiopterin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 Feb;290(2):H786-H793.
- (22) Qiu Y, Tarbell JM. Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production. *J Vasc Res* 2000 May;37(3):147-57.
- (23) Liu Y, Chen BP, Lu M, Zhu Y, Stemerman MB, Chien S, et al. Shear stress activation of SREBP1 in endothelial cells is mediated by integrins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Jan;22(1):76-81.

- (24) Chien S. Molecular and mechanical bases of focal lipid accumulation in arterial wall. *Prog Biophys Mol Biol* 2003 Oct;83(2):131-51.
- (25) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002 Dec 19;420(6917):868-74.
- (26) Ziegler T, Bouzourene K, Harrison VJ, Brunner HR, Hayoz D. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 May;18(5):686-92.
- (27) Qiu Y, Tarbell JM. Interaction between wall shear stress and circumferential strain affects endothelial cell biochemical production. *J Vasc Res* 2000 May;37(3):147-57.
- (28) Ansys CFD Brochure, 2010, www.ansys.com/staticassets/ANSYS/staticassets/resourcelibrary/brochure/ansys-cfd-brochure.pdf
- (29) Numerical Aspects of CFD, 26-8-2012, www.cfd-online.com/Wiki/Numerical_methods
- (30) Navier-Stokes Equation, 16-4-2012, www.cfd-online.com/Wiki/Navier-Stokes_equations
- (31) THE LATTICE BOLTZMANN METHOD FOR COMPUTATIONAL FLUID DYNAMICS APPLICATIONS, 1-8-2008, <http://dspace.uta.edu/bitstream/handle/10106/1087/umi-uta-2200.pdf?sequence=1>
- (32) Automotive Body, 2013, www.ansys.com/Industries/Automotive/Application+Highlights/Body
- (33) Designing Batteries for Electric Vehicles, 2011, <http://www.ansys.com/staticassets/ANSYS/staticassets/resourcelibrary/article/AA-V5-I1-Designing-Batteries-for-Electric-Vehicles.pdf>
- (34) Boutsianis E, Dave H, Frauenfelder T, Poulikakos D, Wildermuth S, Turina M, et al. Computational simulation of intracoronary flow based on real coronary geometry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Aug;26(2):248-56.
- (35) Chatzizisis YS, Giannoglou GD, Matakos A, Basdekidou C, Sianos G, Panagiotou A, et al. In-vivo accuracy of geometrically correct three-dimensional reconstruction of human coronary arteries: is it influenced by certain parameters? *Coron Artery Dis* 2006 Sep;17(6):545-51.
- (36) Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pulsatile flow: a critical modulator of the natural history of atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2006;67(2):338-40.
- (37) Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Stone PH, Feldman CL. Risk stratification of individual coronary lesions using local endothelial shear

stress: a new paradigm for managing coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2007 Nov;22(6):552-64.

- (38) Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: a vicious cycle. *Med Hypotheses* 2007;69(2):349-55.
- (39) Isaacs KK, Schlesinger RB, Martonen TB. Three-dimensional computational fluid dynamics simulations of particle deposition in the tracheobronchial tree. *J Aerosol Med* 2006;19(3):344-52.
- (40) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002 Oct 22;106(17):2200-6.
- (41) Konig A, Margolis MP, Virmani R, Holmes D, Klauss V. Technology insight: in vivo coronary plaque classification by intravascular ultrasonography radiofrequency analysis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 Apr;5(4):219-29.
- (42) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002 Oct 22;106(17):2200-6.
- (43) Lehnert T, Wrzesniak A, Bernhardt D, Ackermann H, Kerl JM, Vega-Higuera F, et al. Fully automated right ventricular volumetry from ECG-gated coronary CT angiography data: evaluation of prototype software. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012 Aug 14.
- (44) Firouzian A, Manniesing R, Metz CT, Risselada R, Klein S, van KF, et al. Quantification of Intracranial Aneurysm Morphodynamics from ECG-gated CT Angiography. *Acad Radiol* 2012 Aug 9.
- (45) Addis KA, Hopper KD, Iyriboz TA, Liu Y, Wise SW, Kasales CJ, et al. CT angiography: in vitro comparison of five reconstruction methods. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Nov;177(5):1171-6.
- (46) Calhoun PS, Kuszyk BS, Heath DG, Carley JC, Fishman EK. Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics* 1999 May;19(3):745-64.
- (47) Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M, et al. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006 Nov 7;48(9):1896-910.
- (48) Chow BJ, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, et al. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009 Jan;2(1):16-23.

- (49) Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007 Sep 18;50(12):1161-70.
- (50) Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001 Apr;37(5):1478-92.
- (51) Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002 Jul;88(1):91-6.
- (52) Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart* 2002 Jul;88(1):91-6.
- (53) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003 Jan 1;41(1):159-68.
- (54) SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol* 1953 May;39(5):368-76.
- (55) Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002 Oct 22;106(17):2200-6.
- (56) Eagle Eye® Gold Data Sheet. 2011. Volcano. 3-12-2011.
Ref Type: Catalog
- (57) Wellnhofer E, Goubergrits L, Kertzscher U, Affeld K. In-vivo coronary flow profiling based on biplane angiograms: influence of geometric simplifications on the three-dimensional reconstruction and wall shear stress calculation. *Biomed Eng Online* 2006;5:39.
- (58) Berne R LM. Cardiovascular physiology. 1976.
- (59) Painter PR, Eden P, Bengtsson HU. Pulsatile blood flow, shear force, energy dissipation and Murray's Law. *Theor Biol Med Model* 2006;3:31.
- (60) Radaelli AG, Augsburger L, Cebal JR, Ohta M, Rufenacht DA, Balossino R, et al. Reproducibility of haemodynamical simulations in a subject-specific stented aneurysm model--a report on the Virtual Intracranial Stenting Challenge 2007. *J Biomech* 2008 Jul 19;41(10):2069-81.

- (61) Boutsianis E, Dave H, Frauenfelder T, Poulikakos D, Wildermuth S, Turina M, et al. Computational simulation of intracoronary flow based on real coronary geometry. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Aug;26(2):248-56.
- (62) Frauenfelder T, Boutsianis E, Schertler T, Husmann L, Leschka S, Poulikakos D, et al. In-vivo flow simulation in coronary arteries based on computed tomography datasets: feasibility and initial results. *Eur Radiol* 2007 May;17(5):1291-300.
- (63) Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1926 Mar;12(3):207-14.
- (64) Murray CD. THE PHYSIOLOGICAL PRINCIPLE OF MINIMUM WORK APPLIED TO THE ANGLE OF BRANCHING OF ARTERIES. *J Gen Physiol* 1926 Jul 20;9(6):835-41.
- (65) Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001 Jan 30;103(4):604-16.
- (66) Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991 Sep;84(3):1087-99.
- (67) St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Fitzgerald PJ, Stadius ML, Popp RL. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: an in vivo comparison with quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991 Oct;18(4):952-8.
- (68) Fitzgerald PJ, St Goar FG, Connolly AJ, Pinto FJ, Billingham ME, Popp RL, et al. Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries. Is three layers the norm? *Circulation* 1992 Jul;86(1):154-8.
- (69) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1756-824.
- (70) Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Popma JJ, Sonka M, Wahle A, et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodelling occurs in humans: an in vivo serial study. *Eur Heart J* 2007 Mar;28(6):705-10.
- (71) Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque

characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012 Jul 10;126(2):172-81.

- (72) Laban M, Oomen JA, Slager CJ, Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiers JCH, et al. ANGUS: a new approach to three-dimensional reconstruction of coronary vessels by combined use of angiography and intravascular ultrasound.
- (73) Slager CJ, Wentzel JJ, Schuurbiers JC, Oomen JA, Kloet J, Krams R, et al. True 3-dimensional reconstruction of coronary arteries in patients by fusion of angiography and IVUS (ANGUS) and its quantitative validation. *Circulation* 2000 Aug 1;102(5):511-6.
- (74) Berthier B, Bouzerar R, Legallais C. Blood flow patterns in an anatomically realistic coronary vessel: influence of three different reconstruction methods. *J Biomech* 2002 Oct;35(10):1347-56.
- (75) Goubergrits L, Kertzscher U, Schoneberg B, Wellnhofer E, Petz C, Hege HC. CFD analysis in an anatomically realistic coronary artery model based on non-invasive 3D imaging: comparison of magnetic resonance imaging with computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008 Apr;24(4):411-21.
- (76) Johnston BM, Johnston PR, Corney S, Kilpatrick D. Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: steady state simulations. *J Biomech* 2004 May;37(5):709-20.
- (77) Soulis JV, Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Seralidou KV, Parcharidis GE, Louridas GE. Non-Newtonian models for molecular viscosity and wall shear stress in a 3D reconstructed human left coronary artery. *Med Eng Phys* 2008 Jan;30(1):9-19.
- (78) Mittal N, Zhou Y, Linares C, Ung S, Kaimovitz B, Molloy S, et al. Analysis of blood flow in the entire coronary arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 Jul;289(1):H439-H446.
- (79) van der Giessen AG, Groen HC, Doriot PA, de Feyter PJ, van der Steen AF, van de Vosse FN, et al. The influence of boundary conditions on wall shear stress distribution in patients specific coronary trees. *J Biomech* 2011 Apr 7;44(6):1089-95.
- (80) Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999 Dec 1;282(21):2035-42.
- (81) Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, Koskinas KC, Papafaklis MI, Beigel R, et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation* 2011 Feb 15;123(6):621-30.
- (82) Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Maynard C, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and

transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2011 Aug 16;124(7):779-88.

- (83) Stone PH, Coskun AU, Yeghiazarians Y, Kinlay S, Popma JJ, Kuntz RE, et al. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression: In vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior. *Curr Opin Cardiol* 2003 Nov;18(6):458-70.
- (84) Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with in-vivo color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol* 2008 Feb 12;51(6):645-50.
- (85) Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001 Feb 16;87(4A):15A-20A.
- (86) Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Timmins LH, Binongo JN, et al. Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2012 Aug;1(4):e002543.
- (87) Thim T, Hagensen MK, Wallace-Bradley D, Granada JF, Kaluza GL, Drouet L, et al. Unreliable assessment of necrotic core by virtual histology intravascular ultrasound in porcine coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010 Jul;3(4):384-91.
- (88) Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011 Nov 1;58(19):1989-97.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Der Zusammenhang der mittels Computational Fluid Dynamics berechneten
endothelialen Wandschubspannung und der Verteilung und Zusammensetzung
der koronaren atherosklerotischen Plaques in vivo**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 12.07.14

Ahmad Jaber